

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Helmut Coper

ZUM MECHANISMUS DER NARKOSE-
VERLÄNGERNDEN WIRKUNG VON PERAZIN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Holger Jend
aus Stettin

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Helmut Coper

ZUM MECHANISMUS DER NARKOSE-
VERLÄNGERNDEN WIRKUNG VON PERAZIN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Holger Jend
aus Stettin

Referent: Prof. Dr. med. Helmut Coper

Korreferent: Prof. Dr. med. Franz von Bruchhausen



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20. 2. 72

INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
A <u>Einleitung</u>	6
B <u>Material und Methoden</u>	10
1.) Versuchstiere	10
2.) Versuchssubstanzen	10
3.) Applikation	12
4.) Pharmakologische Experimente	13
5.) Reagenzien	14
6.) Gewebeaufbereitung	15
7.) Chemische Bestimmung der Hexo- barbitalkonzentration	15
8.) Statistische Auswertung	17
C <u>Ergebnisse</u>	21
I. Perazin und Hexobarbitalnarkose	21
1.) ED ₅₀ und Dosis-Wirkungskurven	21
2.) Hypothermieeinfluß	21
3.) Beeinflussung der Biotransformation und 24 Verteilung	24
II. Eingriff in adrenerge Mechanismen	26
1.) Stoffwechsel	26
a) L-Dopa	26
b) α -methyl-m-Tyrosin und α -methyl-p- Tyrosin	32
2.) Indirekte Sympathomimetica	33
3.) Rezeptorblockade	35
III. Eingriff in serotoninerge Mechanismen	42
IV. Eingriff in das cholinerge System	43
D <u>Diskussion</u>	47

	<u>Seite</u>
E <u>Zusammenfassung</u>	57
F <u>Tabellen</u>	58
G <u>Literaturverzeichnis</u>	73
H <u>Lebenslauf</u>	94

A EINLEITUNG

Noch bevor die Phenothiazine erfolgreich in der Therapie der Psychosen eingesetzt wurden (24), waren ihre narkoseverlängernde Wirkung und ihr temperatursenkender Effekt bei Tier und Mensch bereits bekannt (65, 22). Darüber hinaus rufen die Substanzen noch zahlreiche andere Wirkungen hervor. In der Peripherie wirken sie antagonistisch zu Adrenalin, Serotonin, Histamin und Acetylcholin (ACh). Sie erzeugen Hypothermie und Hypotonie. Zentral haben sie einen antiemetischen Effekt, steigern den Appetit und hemmen das sham-rage, die maximale sympathische Erregung bei decerebrierten Katzen (13, S. 66).

Diese Effekte sind auch bei den später als Psychopharmaka entwickelten Phenothiazinen prinzipiell, wenn auch mit sehr unterschiedlicher Intensität der einzelnen Wirkungen, vorhanden (23, 45, 64, 76, 81, 99, 117, 118). Über die narkoseverlängernde Wirkung des CPZ und anderer Phenothiazine liegen zahlreiche Untersuchungen vor, aber der Mechanismus ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Deskriptiv wurde sie als "Potenzierung" oder als "überadditiv" bezeichnet (120). Zutreffender wäre es jedoch, von Heteroergismus (33) zu sprechen, da ein Pharmakon sich nur dann überadditiv, potenzierend verhalten kann, wenn es selbst den Effekt, den es verstärkt, auslöst. CPZ oder andere Phenothiazine führen jedoch nicht zu einer Narkose.

Nach BRODIE et al. (11) beruht die Narkoseverlängerung durch CPZ nicht auf einem verzögerten Abbau der Narcotica Hexobarbital oder Äthanol. Dieser Befund konnte

von COPER et al. (18), FÄHNDRICH (33) und KUHLMANN et al. (66) mit Perazin bestätigt werden. Einige Autoren nehmen an, daß die narkoseverlängernde Wirkung des CPZ durch indirekten Einfluß auf das ZNS zustande kommt (68). JARVIK (57) spricht von einer Verminderung sensorischer Impulse auf das unspezifische Aktivierungssystem. LESSIN und PARKES (68) fanden eine Beziehung zwischen Hypothermie und Narkosedauer, die andere Autoren nicht bestätigen konnten (19). Weitere Möglichkeiten bieten der membranstabilisierende Effekt des CPZ (107) oder eine Änderung der Blut-Hirn-Schranke (86), die einen Einfluß auf die Verteilung des Narcoticums in einzelne Kompartimente haben könnten. COPER et al. (18) fanden jedoch bei Kombination von Hexobarbital und Perazin keine unterschiedliche Verteilung des Narcoticums in Blut und Hirn.

Schließlich ist die Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels, d.h. Verminderung des O_2 -Verbrauchs, Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung (28) und verminderte Phosphataufnahme durch CPZ (8, 73, 86), mit dessen schlafverlängernder Wirkung in Verbindung gebracht worden. Eine verminderte O_2 -Atmung und die entkoppelte oxidative Phosphorylierung (17) nach CPZ wurde nur in vitro, kaum aber in vivo beobachtet (108), und dann auch erst bei Dosen, die nahe an der Toxizitätsgrenze liegen. Zudem gibt es Substanzen wie z.B. Salizylate, die zwar die oxidative Phosphorylierung im Gehirn entkoppeln, aber keinen Einfluß auf den Wachzustand haben (94, 103). Bisher wenig untersucht und diskutiert ist die Beziehung zwischen dem neurohumoralen Impulsmechanismus im

ZNS und dem Heteroergismus von Barbituraten und Phentiazinen. Nach einer These von MATUSSEK (77) steuert das Verhältnis von Noradrenalin (NA) zu Serotonin im ZNS den Schlaf-Wach-Wechsel. In der trophotropen Schlafphase überwiegt das Serotonin, im ergotropen Wachzustand das NA. Die mögliche Bedeutung des Serotonins für den Schlafzustand geht auch aus den Arbeiten von JOUVET (60) hervor. HAUSCHILD (48, S. 664) führt die "potenzierte Narkose" durch CPZ auf dessen zentral adrenolytische Wirkung zurück. Demgegenüber beobachtete GRUNDEN (42) nach intraventrikulärer Injektion von 40 γ NA eine Verlängerung der Hexobarbitalnarkose. Darüber hinaus mag auch das cholinerge System betroffen sein. Intracerebrale Injektionen von Oxotremorin von GEORGE et al. (38) deuten auf das Vorhandensein von cholinergen schlafvermittelnden Neuronen in der ponto-mesencephalen *Formatio reticularis* hin.

Die Ansichten über die neurochemischen Grundlagen des Schlafes sind also sehr variationsreich und z.T. gegensätzlich. Um das Problem einer Klärung näher zu bringen, wurde der narkoseverlängernde Effekt des Perazins unter folgenden Bedingungen geprüft:

I. Perazin- und Hexobarbitalnarkose

- 1.) Hypothermiejeeinfluß
- 2.) Beeinflussung der Biotransformation

II. Eingriff in adrenerge Mechanismen

- 1.) Stoffwechsel
 - a) L-Dopa
 - b) α -methyl-m-Tyrosin (α mmT) und α -methyl-p-Tyrosin (α mpT)

2.) indirekte Sympathomimetica (Amphetamin)

3.) Rezeptorblockade

III. Eingriff in serotoninerge Mechanismen

1.) p-Chlorophenylalanin

2.) 5-Hydroxytryptophan (5 HTP)

IV. Eingriff in das cholinerge System

1.) Stoffwechsel (Oxotremorin)

2.) Rezeptorblockade

B M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

1.) Versuchstiere

Weibliche Albinoratten vom Stamm Wistar (Züchter: Hoffmann, Berlin), virginell, Gewicht ca. 130 g. Alle Ratten bekamen die Standarddiät "Altromin R 10" der Fa. Altrogge, Lage-Lippe und Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden jeweils nur für einen Versuch verwendet, um z.B. veränderte Ergebnisse durch Enzyminduktion zu vermeiden (62, 83, 90).

2.) Versuchssubstanzen

- a) Hexobarbital-Na (Evipan^(R)), Bayer, Leverkusen
- b) Perazin (Taxilan^(R)), Promonta, Hamburg
- c) Amphetaminsulfat, Merck, Darmstadt
- d) L(+)-INPEA, 1-(4-Nitrophenyl)-2-isopropylamino-äthanol-1, wurde von Herrn H. Kreiskott, Frankfurt, zur Verfügung gestellt
- e) D(-)-INPEA wurde von Herrn H.-H. Frey, Ballerup, Dänemark, zur Verfügung gestellt
- f) Propranolol (Dociton^(R)), Rheinpharma, Heidelberg
- g) Dihydroergotamin, methansulfonsauer, (DHE), stellte die Fa. Sandoz AG, Nürnberg, zur Verfügung. Es wurde mit einem Ultraschallgerät (Sonifier) in Suspension gebracht
- h) Phentolamin (Regitin^(R)), Ciba, Wehr/Baden
- i) Tolazolin (Priscol^(R)), Ciba, Wehr/Baden
- j) α -methyl-p-Tyrosin (α mpT), Calbiochem, Los Angeles, Cal., USA

Ansatz für 20 ml Lösung: in 5 ml 0,5 n NaOH lösen und mit 1,8 ml 1 n HCl bis pH = 9,3

titrieren, mit aqua dest. auffüllen ad 20 ml.

- k) α -methyl-m-Tyrosin, (α mmT), Sigma Chemical Comp., St. Louis, Missouri, USA
Ansatz: Lösen in 1 n NaOH, mit 0,1 n HCl titrieren bis pH 6 - 7.
- l) p-chloro-phenylalanin, Calbiochem., Los Angeles, Cal., USA
Ansatz für 50 ml: Lösen in 5 ml 0,5 n NaOH, mit ca. 10 ml 0,2 n HCl bis pH 8,7 titrieren, auffüllen mit aqua dest.
- m) Oxotremorinesquifumarat, EGA-Chemie KG, Keppler und Reif, Steinheim/Albuch
1 g Oxotremorinesquifumarat entsprechen 0,5434 g Oxotremorin
- n) Akineton^(R) (Biperiden-Lactat), Knoll AG, Ludwigshafen
- o) Ro 4-4602/1, N-(DL-seryl)-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazin, wurde von der Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach, zur Verfügung gestellt.
- p) L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-alanin (L-Dopa), Fluka AG, Buchs, SG, Schweiz.
L-Dopa wurde mit dem Sonifier in Suspension gebracht oder in 0,5 n HCl im halben Lösungsvolumen gelöst, mit 0,2 n NaOH bis pH 7 titriert und mit aqua dest. auf das Lösungsvolumen aufgefüllt.
- q) L-5-Hydroxytryptophan-monohydrat (5 HTP), Calbiochem., Los Angeles, Cal., USA
5 HTP wurde mit dem Sonifier in Suspension gebracht.

3.) Applikation

Alle Substanzen wurden, sofern nicht anders angegeben, in 10 ml aqua dest./kg Tier i.p. appliziert. Die Dosierung ist in Tab. 1 angegeben.

Substanz	Dosis mg/kg	Bemerkung
Evipan	10 - 100	
Perazin	5 - 40	60 min v. Evipan
L-Dopa	37,5 - 112	30 min v. Evipan
Ro 4-4602/1	50	15 min v. L-Dopa
Amphetamin	5; 10	
L(+)INPEA	60	
D(-)INPEA	40	
Propranolol	20	
Dihydroergotamin	30 - 120	30 min v. Evipan
Phentolamin	10 - 110	
Tolazolin	30	
5 HTP	80	
Biperiden	2,5 - 20	
α -Methyl-p-tyrosin	4 x 50	4 h Abstand; 4 h vor Evipan
α -Methyl-m-tyrosin	100	4 h vor Evipan
p-Chlorophenylalanin	3 x 70	24 h Abstand; 6 h vor Evipan
Oxotremorin	0,06 - 6,0	15 min v. Evipan

Tab. 1

Dosisbereich der verwendeten Substanzen und Zeitintervalle bei kombinierter Applikation.

4.) Methoden für die pharmakologischen Experimente

- a) LD_{50} und ED_{50} : Gruppen von 6 Tieren wurden jeweils verschiedene Dosen des zu untersuchenden Pharmakons i.p. appliziert. In jeder Gruppe wurden die Tiere gezählt, die innerhalb der Versuchszeit (ca. 180 min) starben bzw. deren Stellreflexe 5 min nach der Injektion noch erhalten waren.
- b) Dosis-Wirkungs-Beziehung: Gruppen von 10 Tieren wurden jeweils verschiedene Dosen des zu untersuchenden Pharmakons i.p. appliziert. In jeder Gruppe wurde die Schlafzeit gemessen.
- c) Schlafzeitbestimmung: Die Schlafversuche wurden in einem ruhigen Raum bei 22°C Umgebungstemperatur durchgeführt. Obwohl die Tiere erst nach ca. 2 min einschlafen, wurde der Zeitpunkt der Hexobarbitalinjektion als Einschlafzeit bezeichnet. Als Aufwachzeit galt die Zeit, bei der die Tiere dreimal innerhalb 1 min die Stellreflexe wiedererlangten und sich in die physiologische Bauchlage drehten.
- d) Körpertemperatur: Die Körpertemperatur jedes Tieres wurde zu den angegebenen Zeiten rectal gemessen. Die Sonde wurde stets 3 cm tief eingeführt. Nach 10 sec wurde abgelesen, wenn sich der Zeiger nicht mehr bewegte. Gerät: Sekunden-thermometer Atmos der Firma Fritsching.
- e) Raumtemperatur: Sie betrug normalerweise 22°C . Höhere Temperaturen wurden in einem ca. 5 m^3 großen fensterlosen Raum erreicht, der mit einem 2000 W Heizlüfter einige Stunden vorgeheizt wurde

und während des Versuches durch Ein- und Ausschalten der Heizspiralen auf dem gewünschten Temperaturniveau mit Schwankungen von $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ gehalten wurde. In Versuchen konnte festgestellt werden, daß diese Schwankungen keinen Einfluß auf die Körpertemperatur hatten. Durch Erhöhen der Umgebungstemperatur sollte dem hypothermen Effekt einiger Substanzen begegnet werden. Außerdem konnte durch Veränderung der Raumtemperatur die "spezifische Indifferenztemperatur" (20), bei der die Körpertemperatur im physiologischen Bereich bleibt, berücksichtigt werden. Ob auf die "spezifische Indifferenztemperatur" die Definition der Indifferenztemperatur, nämlich der minimale Grundumsatz, zutrifft, ist noch zu untersuchen (96).

5.) Reagentien

- a) Destillierter Petroläther, Merck pro analysi,
Siedepunkt $40 - 60^{\circ}\text{C}$
- b) Bicarbonatpuffer pH 11 : 7 ml 10 n NaOH werden mit 8,402 g auf 1.000 ml gelöstem Na-HCO₃ (= 0,1 n) bis pH = 11 aufgefüllt.
- c) Phosphatpuffer nach SÖRENSEN $\frac{\text{m}}{15}$ pH 7.4 :
I) 9,078 g prim. KH₂PO₄ + H₂O ad 1.000 ml
II) 11,876 g sec. Na₂HPO₄ + H₂O ad 1.000 ml
91 ml der Lösung I) werden mit 409 ml der Lösung II) gemischt.
- d) Phosphatpuffer $\frac{\text{m}}{15}$ pH 7.7: von Lösung I) werden 44 ml mit 456 ml der Lösung II) gemischt.
- e) gesättigte NaCl
- f) 1 n NaOH, 0,5 n NaOH
- g) 1 n HCl, 0,2 n HCl, 0,1 n HCl

6.) Gewebeaufbereitung

- a) Blut: Die Tiere wurden zum festgesetzten Zeitpunkt im Kühlraum dekapitiert, das Blut in Heparin enthaltenden Porzellanschälchen aufgefangen und 3 ml in Schliffstopfenzentrifugengläser überführt.
- b) Gehirn: Sofort nach der Dekapitation wurde jedes Gehirn gewogen und in 4 ml einer Mischung von $\frac{m}{15}$ Phosphatpuffer pH 7.4 und gesättigter NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 4 mit dem Ultraturrax homogenisiert. Aus 3 ml des in Schliffstopfengläser überführten Homogenates wurde das Hexobarbital extrahiert.

7.) Chemische Bestimmung der Hexobarbitalkonzentration

Die Bestimmung der Hexobarbitalkonzentration erfolgte nach der von BRODIE et al. (10) angegebenen und von REMMER (89) modifizierten Methode, bei der das Hexobarbital aus dem Blut bzw. Hirnhomogenat bei pH 7.7 mit Petroläther extrahiert und anschließend durch Alkalisieren aus der organischen Phase wieder in eine wässrige zurückgeführt wird. Der Gehalt an Hexobarbital wird dann spektrophotometrisch aus der Differenz der Extinktion zwischen 244 und 255 nm bestimmt. Im einzelnen werden 3 ml Blut bzw. Hirnhomogenat in 50 ml-Schliffstopfenzentrifugengläser gegeben und 18 ml Petroläther aus einer automatischen Bürette hinzupipettiert; das Gemisch wird 60 min in einer Schüttelmaschine bei langsamer Geschwindigkeit (30 U/min) geschüttelt und anschließend in einer Labortischzentrifuge (Ecco Typ E II, 10) bei 3.000 U/min 10 Min. lang zentrifugiert.

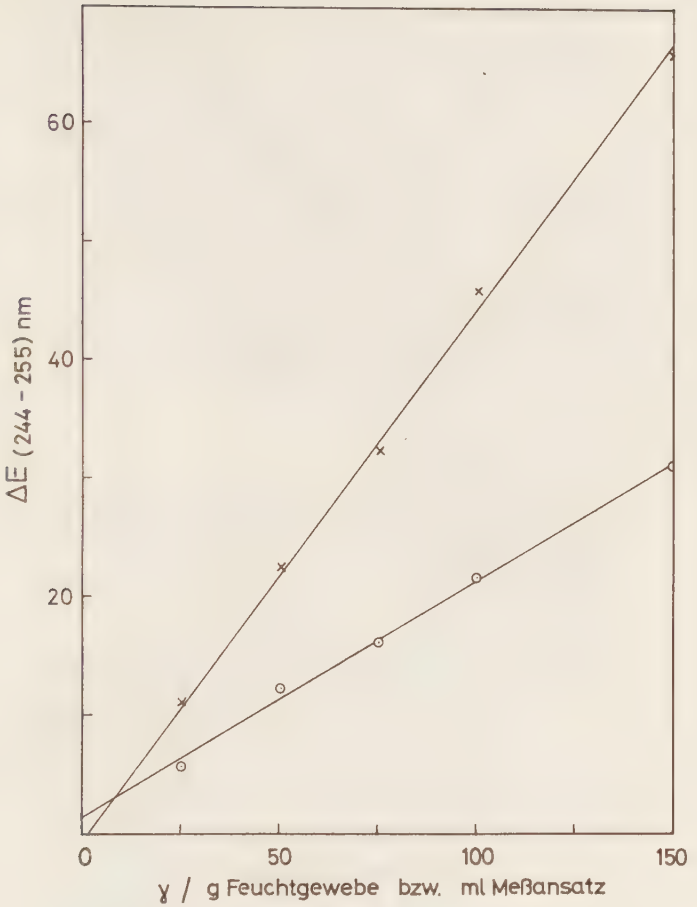


Abbildung 1:

Eichkurven von Evipan (25 - 150 γ) in Rattenvollblut ($-o-$) und Rattenhirnhomogenat ($-x-$).

14 ml des Überstandes werden in 50 ml-Schliffstopfenzentrifugengläser, die 4 ml Bicarbonatpuffer pH 11 enthalten, übertragen. Das Gemisch wird 5 min bei mittlerer Geschwindigkeit (60 U/min) geschüttelt und dann 5 min bei 3.000 U/min zentrifugiert. Von der Pufferphase werden 3 ml abgehoben und deren Extinktion im Spektrophotometer (Zeiss PMQ 11) bei den Wellenlängen 230, 244 und 255 nm gegen Bicarbonatpuffer pH 11 in einer Küvette von 1 cm Schichtdicke gemessen. Die Hexobarbitalkonzentrationen wurden in γ pro ml Meßansatz (Blut) oder γ pro g Hirnfeuchtgewicht aus den Eichkurven (Abb. 1) ermittelt.

8.) Statistische Auswertung

- a) Aktivitätsbestimmung nach KÄRBER (61) für die ED_{50} und LD_{50} :

$$\bar{x} = D_{(m)} - \frac{z \cdot d}{m}$$

$D_{(m)}$ = Dosis, bei der alle Tiere reagieren

z = halbe Summe der positiv reagierenden Tiere von je zwei aufeinanderfolgenden Dosen

d = Differenz der Zahlenwerte zweier aufeinanderfolgender Dosen

m = Anzahl der Tiere in jeder Gruppe

- b) Die Darstellung der Meßergebnisse erfolgte durch den Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s der Einzelwerte:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad s = \sqrt{\frac{SAQ}{n - 1}} \quad SAQ = \sum (x - \bar{x})^2$$

- c) Entgegen den Beobachtungen von RÜMKE et al. (98) und WINNE (116) an Mäusen folgten die Narkosezeiten in unseren Versuchen annähernd einer Normalverteilung. In Abb. 2 ist die Verteilung im Wahrscheinlichkeitsnetz dargestellt (Ordinate nach dem GAUSS'schen Integral, Abszisse linear); n beträgt 284.

Da also die Voraussetzung für den t-Test nach STUDENT gegeben war, wurde für die Meßreihen A und B t in zweiseitiger Fragestellung nach folgender Formel berechnet:

$$t = \left| \bar{x}_A - \bar{x}_B \right| \cdot \sqrt{\frac{N_A \cdot N_B (N_A + N_B - 2)}{(N_A + N_B) (SAQ_A + SAQ_B)}}$$

Der zu den berechneten t-Werten gehörende 2p-Wert wurde aus der t-Tafel der WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN (DOKUMENTA GEIGY) (37) entnommen. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen zwei Meßreihen angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit $2p < 0,005$ war.

- d) Die Berechnung der Regressionsgeraden aus den Wertepaaren (x_i/y_i) wurde nach folgender Formel durchgeführt:

$$\text{Steigung } b_x = S_{yx} (SAQ)^{-1}$$

$$\text{mit } S_{yx} = x_i y_i \sum (x_i - y_i - n)^{-1}$$

$$\text{Achsenabschnitt } a_x = \bar{y} - b_x \cdot x$$

$$\text{Achsenabschnitt } a_y = b_x \cdot a_x$$

$$\text{Korrelationskoeffizient } r_{xy} = S_{yx} \cdot (SAQ_x \cdot SAQ_y)^{-1/2}$$

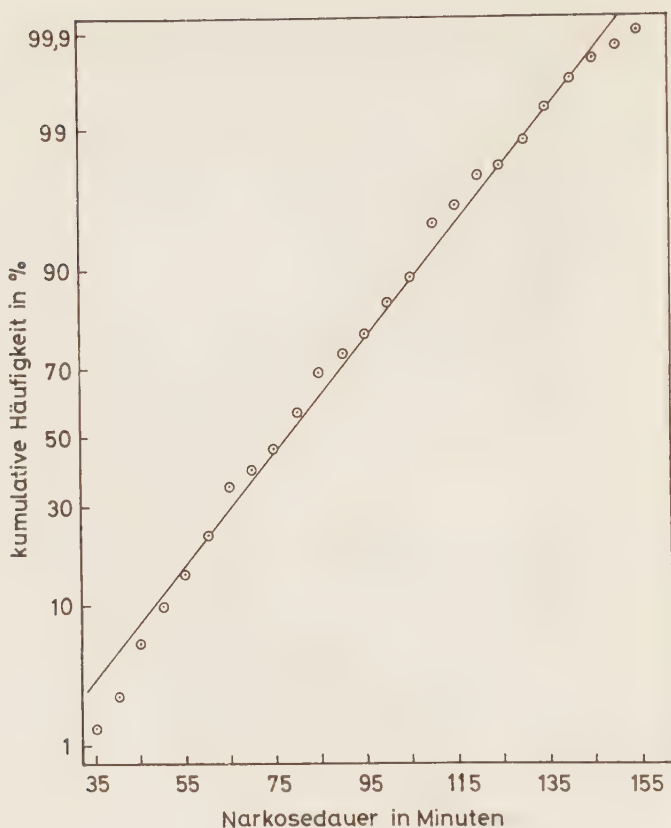


Abbildung 2:

Prüfung auf Normalverteilung der Narkosezeiten nach 100 mg Evipan/kg durch Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz. Ausgewertet wurden alle jemals durchgeführten Kontrollversuche. Die kumulative Häufigkeit in % ist gegen die Narkosedauer abgetragen. Die Werte folgen einer Geraden, es liegt also eine Normalverteilung vor, welche die Anwendung des t-Tests erlaubt.

Zur Prüfung, ob die Steigung zweier Regressionsgeraden $y_1 = f(x_1)$ und $y_2 = f(x_2)$ signifikant verschieden sind, wurde der t-Test herangezogen; t wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t = (b_1 - b_2) \left[\frac{S_1 + S_2}{n_1 + n_2 - 4} \left(\frac{1}{SAQ_{x_1}} + \frac{1}{SAQ_{x_2}} \right) \right]^{-1/2}$$

$$\text{mit } S_1 = SAQ_{y_1} - S_{yx_1}^2 \cdot SAQ_{x_1}^{-1}$$

$$\text{und } S_2 = SAQ_{y_2} - S_{yx_2}^2 \cdot SAQ_{x_2}^{-1}$$

e) Die Halbwertszeit wurde nach ASMUS (4) wie folgt errechnet:

$$\frac{C_0}{2} = C_0 \cdot e^{-k\tau} \quad ; \quad k = 2,3 \cdot b_x$$

$$\tau = 0,3014 \cdot b_x^{-1}$$

C ERGEBNISSE

I. Perazin und Hexobarbitalnarkose

1.) ED₅₀ und Dosis-Wirkungskurven

Die ED₅₀ kann als Maß für die Empfindlichkeit eines Organismus auf ein Narcoticum angesehen werden. Sie betrug unter den gewählten Bedingungen in unseren Versuchen ca. 45,0 mg Hexobarbital/kg. Wurden die Tiere 1 Stunde zuvor mit 20 mg Perazin/kg vorbehandelt, stieg die Empfindlichkeit, bezogen auf den Hexobarbital-effekt, um das Doppelte. Um 50 % der Tiere einer Gruppe einschlafen zu lassen, waren nur noch 23,1 mg Evipan/kg notwendig (Abb. 3, Tab. 10).

Bei variierten Perazindosen sprechen die Tiere immer stärker auf eine Evipan-"Standard-Dosis" von 100 mg/kg an. Durch Perazin läßt sich die Narkosedauer mehr als verdoppeln. Dieser Effekt ist dosisabhängig. Bei 20 mg Perazin/kg und der Standarddosis von 100 mg Evipan/kg bleiben die Ratten ca. 138 min in Seitenlage, wogegen Tiere, die nicht mit Perazin vorbehandelt werden, ca. 75 min in Narkose sind (Abb. 4).

2.) Hypothermieeinfluß

20 mg Perazin/kg verursachen einen Temperaturabfall von ca. 1,4°C, dessen Maximum nach 45 min erreicht ist und der sich innerhalb von 6 Stunden wieder normalisiert (Abb. 5). Evipan ruft eine 2,5stündige Hypothermie hervor mit einem Maximum von -2°C nach 50 min. Wird Evipan 60 min nach Perazin gegeben, so zeigt sich ein überadditiver Effekt. Die Hypothermie dauert 6 Stunden mit einem Maximum von -4,3°C nach einer Stunde.

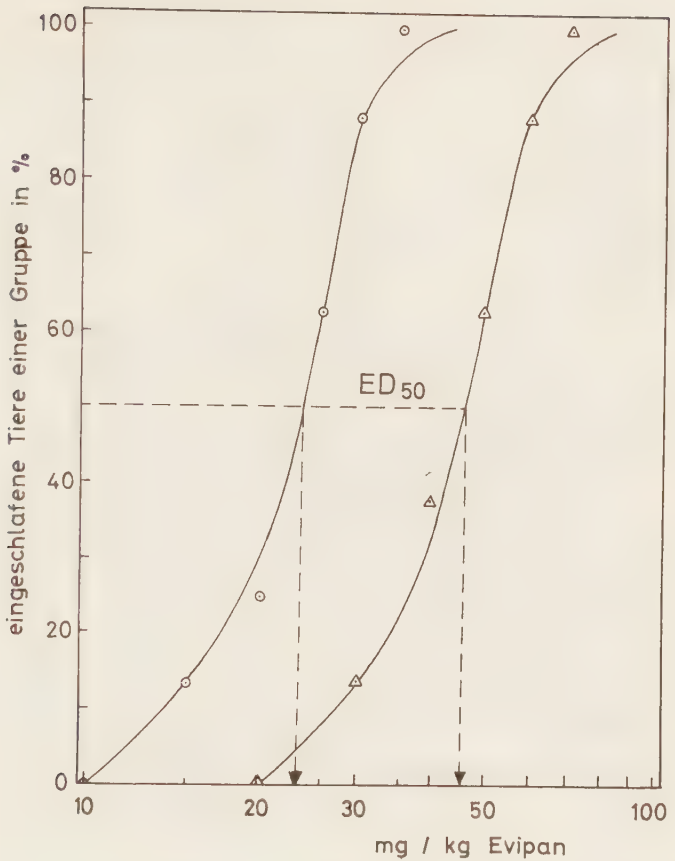
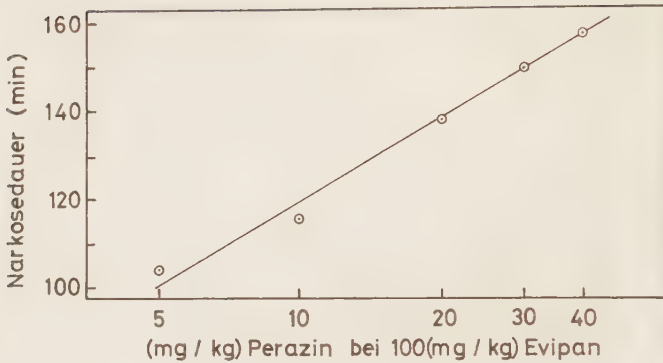


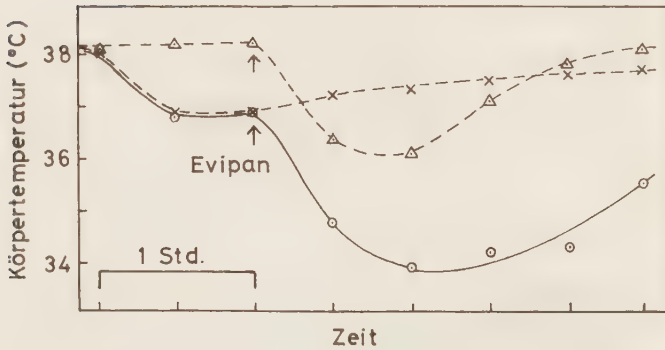
Abbildung 3:

Dosis-Wirkungskurve von Evipan (△) sowie Evipan + 20 mg Perazin/kg (○). Die ED₅₀ von Evipan liegt bei 45 mg/kg, bei Vorbehandlung mit 20 mg Perazin/kg bei 23,1 mg Evipan/kg.



Abbildungung 4:

Dosis-Wirkungskurve von Perazin bei einer Standarddosis von 100 mg Evipan/kg. Die semilog. Darstellung ergibt zwischen 5 und 40 mg Perazin/kg eine Gerade mit dem Korrelationskoeffizienten $r_x = 0,9944$.



Abbildungung 5:

Hypothermie durch 100 mg Evipan/kg (Δ), 20 mg Perazin/kg (x) und 20 mg Perazin/kg + 100 mg Evipan/kg (○).

	24°C (UT)	2 p	31°C (UT)
Kontrollen (Evipan)	74,8±21,3 min (n = 20) KT 38-36°C	> 0,9	73,0±16,5 min (n = 30) KT 38°C
Perazin + Evipan	138,2±30,2 min (n = 20) KT 38-34°C 2 p < 0,001	> 0,4	126,6±30,0 min (n = 22) KT 38°C

Tab. 2

Umgebungs- bzw. Körpertemperatur und Narkosedauer.
Wird die Hypothermie durch Evipan und/oder Perazin
verhindert, so ändert sich die Narkosedauer nicht.
UT = Umgebungs-, KT = Körpertemperatur.

In der Tab. 2 wird ein Experiment dargestellt, bei dem die Versuchstiere von der Perazingabe und die Kontrolltiere von der Narkose an einer Umgebungstemperatur von 31°C ausgesetzt waren. Die Körpertemperatur der Tiere hielt sich weitgehend auf dem Niveau der Ausgangstemperatur und die Schlafdauer änderte sich gegenüber der bei 22°C Raumtemperatur nicht.

3.) Beeinflussung der Biotransformation und Verteilung

Konzentrationsmessungen im Rattenhirn und Blut zeigen, daß sich zu jedem Zeitpunkt der Narkose in den Organen der Kontrolltiere wie der mit Perazin vorbehandelten Tiere etwa gleiche Mengen Evipan befinden.

In Abb. 6 sind die ermittelten Konzentrationen gegen die

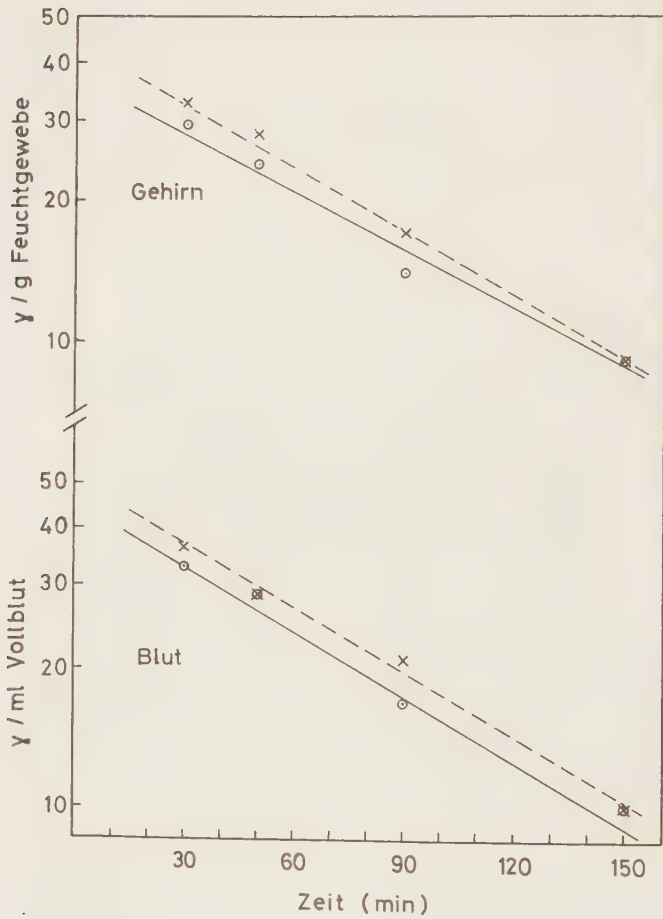


Abbildung 6:

Berechnete Regressionsgeraden des Hexobarbitalabbaus, semilog. dargestellt, in Hirn und Blut ohne (-x-) sowie mit (-o-) Perazinvorbehandlung (20 mg/kg). Perazin ändert nicht die normale Biotransformation von Hexobarbital.

Zeit halblogarithmisch aufgetragen. Zu den Punkten wurden die Regressionsgeraden errechnet und eingezeichnet. Halbiert man die Konzentration bei $t = 0$ (Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate) und sucht die dazugehörige Zeit auf (Halbwertszeit), so ist diese ein Maßstab für die Geschwindigkeit, mit der das Narkotikum abgebaut wird. Mathematisch kann sie als $\tau = 0,3014 \cdot \lg \beta^{-1}$ aus der Regressionsgleichung ermittelt werden (4). Die Blut- und Gehirnkurven für behandelte und unbehandelte Tiere sind annähernd parallel. Bei der Prüfung mittels der Nullhypothese konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tab. 13c). Die Halbwertszeiten liegen bei den Kontrollen in Blut und Hirn bei 64,1 min bzw. 65,5 min und bei den Perazin-Tieren bei 64,1 bzw. 71,8 min (Tab. 13b). Die 30 min-Werte unterscheiden sich nicht signifikant. Damit kann neben einer veränderten Eliminationsrate auch eine unterschiedliche Kompartimentverteilung des Evipans unter akuter Perazinbehandlung ausgeschlossen werden. Wieviel empfindlicher aber die Perazin-Tiere auf Hexobarbital reagieren, geht aus der Hexobarbitalkonzentration im Hirn am Aufwachpunkt hervor. Sie beträgt bei Vorbehandlung ca. 10 γ/g . Dagegen erwachen die Kontrolltiere schon, wenn die Konzentration unter 20 γ/g sinkt.

II. Eingriff in adrenerge Mechanismen

1.) Stoffwechsel

a) L-Dopa

Eine Möglichkeit, die Dopaminkonzentration im Gehirn isoliert zu ändern, ist erst in letzter

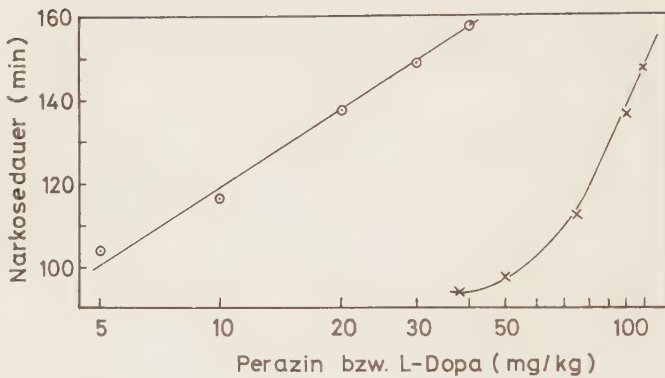


Abbildung 7:

Dosis-Wirkungskurve von L-Dopa + 100 mg Evipan/kg (x) im Vergleich zu der von Perazin + 100 mg Evipan/kg (o).

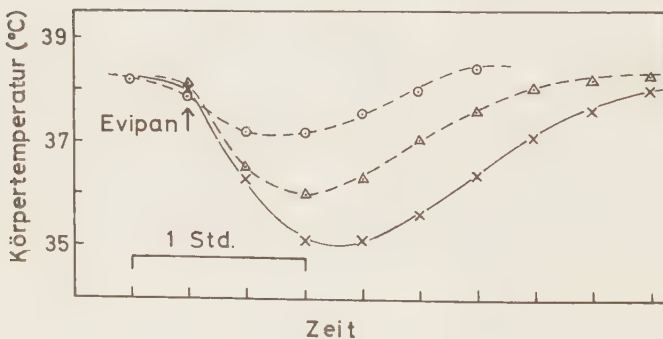


Abbildung 8:

Temperaturverlauf nach 30 mg L-Dopa/kg (o), 100 mg Evipan/kg (Δ) sowie bei Kombination beider Substanzen (x).

Zeit gefunden worden. Zumeist werden von den Eingriffen in das dopaminerge System auch die NoradrenalinKonzentrationen betroffen.

Eine direkte Applikation von Dopamin in der Peripherie ist nicht sinnvoll, da Dopamin, wie auch Noradrenalin, wegen seiner mangelnden Lipidlöslichkeit nicht die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren kann. Nur der "Precursor" von Dopamin, L-Dopa, tritt durch die BHS und könnte die Syntheserate des Dopamin steigern, wird aber schon vorher von der peripheren Decarboxylase inaktiviert. Durch gleichzeitige Gabe des Decarboxylasehemmers Ro 4-4602/1 (7) ist es aber möglich, die Dopaminkonzentration des Gehirns zu erhöhen, denn Ro 4-4602/1 wirkt nur in der Peripherie und tritt nicht ins Gehirn über.

In unseren Versuchen wurden 50 mg Ro 4-4602/1 pro kg gegeben, eine Dosis, die die Dauer der Evipannarkose bei Kontrolltieren nicht beeinflusst. 15 min später wurden 100 mg L-Dopa/kg appliziert. Unter diesen Bedingungen wird nach BARTHOLINI et al. (7) der DA-Spiegel des Gehirns nach 60 min um 80 - 90 % erhöht.

Nach dieser Vorbehandlung stellte sich in unseren Versuchen eine deutliche Verlängerung der Hexobarbitalnarkose ein. Die Narkoseverlängerung durch Dopa ist dosisabhängig. Die Dosis-Wirkungskurve verläuft wesentlich steiler als die von Perazin (Abb. 7). 100 mg L-Dopa entsprechen in ihrer Wirkung etwa 20 mg Perazin (Tab. 14). Die Spontanaktivität der mit

L-Dopa vorbehandelten Tiere war, in Übereinstimmung mit RUTCHER und ENGEL (100), gegenüber der der Kontrolltiere vermindert, jedoch längst nicht so stark wie nach Vorbehandlung mit Perazin.

RIZZOLI und GALZIGNA (95) berichten über unterschiedliche Wirkung von L-Dopa auf die lokomotorische Spontanaktivität von Mäusen, je nachdem, ob es als Suspension oder in Lauge gelöst und dann auf physiol. pH titriert appliziert wurde. Als saure oder basische hellbraune Lösung, in der die Autoren Dopachrom nachwiesen, dämpfte L-Dopa die Spontanaktivität sehr viel stärker als eine durch Ultraschall hergestellte L-Dopa-Suspension. Dieser unterschiedliche Effekt je nach Lösungsart des L-Dopa konnte in unseren Versuchen nicht festgestellt werden. Die Narkosedauer war unabhängig davon, ob L-Dopa in HCl gelöst oder durch Ultraschall in Suspension gebracht wurde (Tab. 3).

Auch in der Spontanaktivität konnte aufgrund einfacher Beobachtung kein Unterschied zwischen den zwei Präparationen festgestellt werden.

Bei der Kombination von 10 mg Perazin mit 50 mg L-Dopa wurde eine einfache additive Wirkung auf die Narkosedauer beobachtet (Tab. 15).

25 min nach der Injektion von L-Dopa tritt eine Temperatursenkung ein, die in dem Zeitraum von 50 bis 70 min mit einem Maximum von $1,3^{\circ}\text{C}$ signifikant tiefer lag als die Normaltemperatur.

L-Dopa 100 mg/kg	Narkosedauer	
	n	$\bar{x} \pm s$
Suspension	14	132,8 $\pm$ 24,7 min
Lösung	14	136,2 $\pm$ 32,1 min
Tab. 3 Narkosedauer nach Vorbehandlung mit 100 mg L-Dopa/kg als Suspension und als Lösung. Die Narkosezeit bleibt unverändert.		

Nach 120 min wird die Ausgangstemperatur wieder erreicht. Wird L-Dopa 30 min vor der Evipannarkose verabreicht, so zeigt sich ein verstärkter und protrahierter Temperaturabfall gegenüber der Hypothermie der Narkose. Das Maximum des Abfalles lag mit 3,1°C bei 50 min nach Evipaninjektion, die Ausgangstemperatur wurde 180 min nach Evipaninjektion wiedererlangt (Abb. 8). Diese Hypothermie ist wiederum eine Begleiterscheinung und hat keinen Einfluß auf die Narkosedauer. Bei der spezifischen Indifferenztemperatur (31°C) ist weder die Narkosezeit der Kontrollen noch die der L-Dopa-behandelten Tiere von den Zeiten, die bei 22°C Umgebungstemperatur erhalten werden, unterschiedlich (Tab. 17). Schließlich konnte auch gezeigt werden, daß selbst

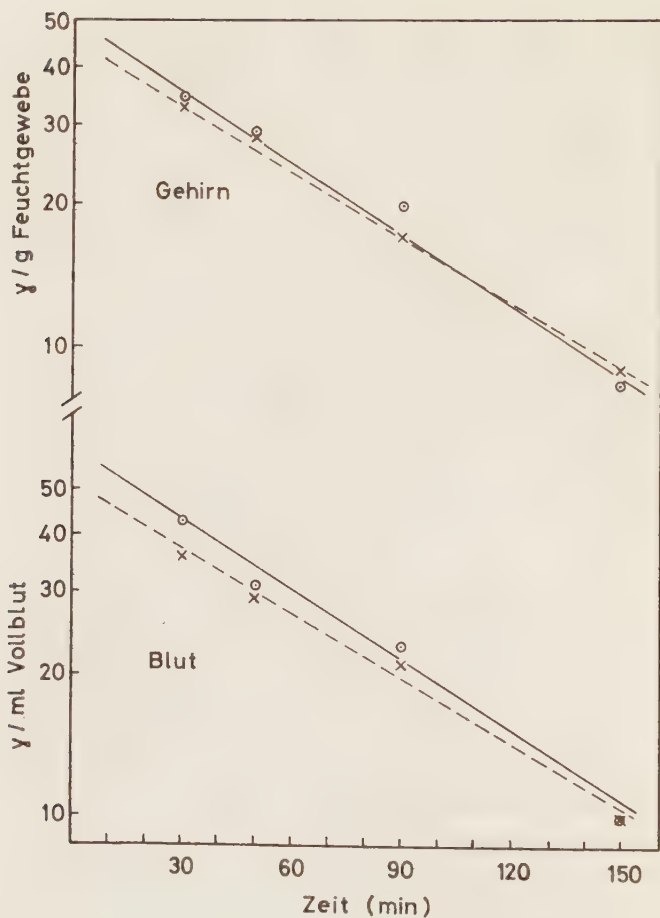


Abbildung 9:

Regressionsgeraden des Hexobarbitalabbaus, semi-log. dargestellt, in Hirn und Blut, ohne (-x-) sowie mit (-o-) L-Dopa-Vorbehandlung (100 mg/kg). Der Abbau von Evipan wird von L-Dopa nicht beeinflusst.

die relativ hohe Dosis von 100 mg L-Dopa/kg die Abbaurate des Evipan nicht beeinträchtigt (Abb. 9).

Die Abbaukurven von Evipan in Hirn und Blut verlaufen wie bei den Kontrollen parallel und auch nahezu parallel zu den Kontrollen. Die Halbwertszeit für Evipan beträgt im Gehirn 57,96 min (Kontrollen 65,52 min) und im Blut 57,96 min (Kontrollen 64,13 min) (Tab. 18b).

Ein Vergleich der Regressionsgleichungen aufgrund der Nullhypothese ergibt mit $2 p > 0,98$ (Hirn) und $2 p > 0,2$ (Blut) keinen signifikanten Unterschied (Tab. 18c). Es liegt also auch bei L-Dopa wie bei Perazin eine echte Wirkungssteigerung vor.

- b) α -methyl-m-Tyrosin (α mmT) und
 α -methyl-p-Tyrosin (α mpT)

Reserpin ist eines der gebräuchlichsten Pharmaka, um die NA-Konzentration des Gehirns zu senken. Da es aber alle anderen Amine ebenfalls aus den Speichern löst, ist eine differenzierte Aussage über einen eventuellen Zusammenhang zwischen den Konzentrationen bestimmter Amine und Funktionsänderungen nicht möglich (36). Eine Zeitlang glaubte man, mit den "false precursors" α -Methyldopa und α mmT (Metaraminol) spezifische Depletoren für NA gefunden zu haben (16). Bald stellte sich jedoch heraus, daß damit kaum in die NA-Funktionen eingegriffen werden konnte, weil sowohl das "falsche" α -Methylnoradrenalin als auch das Metaraminol an die Stelle des physiologischen Überträgers treten und

dessen Aufgabe teilweise übernehmen kann (104). Ob dies allerdings auch für die ebenfalls gesenkte DA-Konzentration gilt, ist unklar.

α mpT hemmt die Decarboxylierung und β -Hydroxylierung in vivo und erniedrigt die Konzentration an wirksamem NA und DA absolut (106, 54, 72).

Bei Vorbehandlung mit α mpT zeigt sich keine Änderung der Hexobarbitalnarkose. Auch 100 mg α mmT pro kg sind ohne Einfluß (Tab. 4). Bei Kombination mit Perazin tritt bei beiden Substanzen nur die perazinbedingte Narkoseverlängerung in Erscheinung.

	Kontrollen α mmT 100 mg/kg		Kontrollen α mpT 4x50 mg/kg	
Narkose- dauer	82,9 $\pm$ 16,9 min	85,6 $\pm$ 21,0 min	78,3 $\pm$ 26,8 min	73,8 $\pm$ 20,4 min
n	27	21	28	19
	2 p > 0,5		2 p > 0,5	

Tab. 4

Einfluß von 100 mg α mmT/kg und 4mal 50 mg α mpT/kg auf die Evipannarkose. Beide Substanzen verändern die Narkosedauer nicht.

2.) Indirekte Sympathomimetica

Amphetamin setzt als indirektes Sympathomimetikum NA aus reserpinresistenten Pools der Granula frei und vermindert seine Reabsorption in die

Granula (115). Möglicherweise übt es auch wie am glatten Muskel eine Wirkung an den 5 HT-Rezeptoren aus (55, 113). Akute Zufuhr von Amphetamin erhöht den DA-Spiegel und senkt die NA-Konzentration. Bei chronischer Zufuhr ist die Konzentration beider Amine vermindert (70). Obwohl schon wesentlich geringere Mengen Amphetamin, von 1 bis 2 mg/kg, die Motorik der Versuchstiere erheblich steigern, wird die Narkosedauer erst bei einer Dosis von 10 mg deutlich verkürzt. 5 mg Amphetamin pro kg haben aber bereits einen Einfluß auf die Perazin-verstärkte Narkose, indem es sie von 138 min auf 106 min verkürzt ($2 p > 0,01$). Mit den Befunden von RATING übereinstimmend konnte beobachtet werden, daß die Versuchstiere bei 5 mg Amphetamin/kg wesentlich lebhafter und auch aggressiver waren als bei einer Dosis von 10 mg/kg.

	$\bar{x} \pm s$ (min)	n	2 p
Evipan 100 mg/kg	73,8 $\pm$ 15,1	18	—
Amph. 5 mg/kg	71,0 $\pm$ 21,5	18	> 0,6
Amph. 10 mg/kg	32,0 $\pm$ 8,7	19	< 0,001
Perazin 20 mg/kg	138,5 $\pm$ 31,3	17	< 0,001
Perazin 20 mg/kg + Amph. 5 mg/kg	108,6 $\pm$	15	< 0,001
gegenüber Perazin 20 mg/kg :			(> 0,01)
Tab. 5			
Narkosezeiten von Amphetamin + Evipan sowie Perazin + Amphetamin + Evipan. Erst 10 mg Amphetamin haben Einfluß auf die Narkosedauer.			

Offensichtlich ist der Antagonismus zwischen Amphetamin und Perazin größer als zwischen Amphetamin und Evipan.

3.) Rezeptorblockade

Verschiedene α - und β -Rezeptor-blockierende Substanzen wurden auf ihre Fähigkeit, die Hexobarbitalschlafzeit zu verlängern, geprüft (Tab. 6).

Substanz	Narkosedauer				2 p
	n	$\bar{x} \pm s$ (min)	n	$\bar{x} \pm s$ (min)	
	Vorbehandlung		Kontrollen		
<u>α-Blocker</u>					
DHE (30 mg/kg)	22	89,9 $\pm 24,1$	21	67,0 $\pm 10,9$	$< 0,001$
Phentolamin (30 mg/kg)	83	98,8 $\pm 28,6$	73	71,0 $\pm 16,2$	$< 0,001$
Tolazolin (30 mg/kg)	26	74,5 $\pm 28,5$	30	73,0 $\pm 16,5$	$> 0,8$
<u>β-Blocker</u>					
INPEA (40 mg/kg)	19	67,4 $\pm 15,9$	18	72,5 $\pm 19,4$	$> 0,3$
Propranolol (20 mg/kg)	19	74,5 $\pm 16,5$	23	70,3 $\pm 14,3$	$> 0,3$

Tab. 6

Einfluß verschiedener α - und β -blockierender Substanzen auf die Evipannarkose

Dabei beeinflussten nur α -Blocker die Narkose. Die β -Blocker zeigten keine Wirkung.

Gemeinhin wird angenommen, daß der Vergleich der Dosis-Wirkungskurven zweier Pharmaka Aufschluß über deren Reaktion an gleichen oder verschiedenen Wirkorten gibt. FINGL und WOODBURY (35) weisen jedoch darauf hin, daß solch ein Rückschluß nur wegen Parallelität nicht zulässig sei. Andererseits können zwei Pharmaka mit gleichem Wirkort verschiedene Dosis-Wirkungskurven haben, indem das eine Pharmakon über verschiedene Wirkungsmechanismen Einfluß auf die Meßgröße (z. B. Narkosezeit) hat. DHE hat mit $b_x = 134,2$ eine viel größere Steigung im mittleren Bereich der Dosis-Wirkungskurve als Perazin, und es besteht viel eher Parallelität zur L-Dopa-Kurve (Abb. 10, Tab. 19).

50 - 60 mg DHE/kg entsprechen in ihrer Wirkung auf die Narkosedauer etwa 20 mg Perazin/kg oder 100 mg L-Dopa/kg. 30 mg DHE/kg haben eine sehr ausgeprägte hypotherme Wirkung (Abb. 11). Die Rectumtemperatur der Ratte sinkt, relativ langsam, in 60 min um ca. $2,5^{\circ}\text{C}$ und normalisiert sich erst nach einigen Stunden. Die Narkose verstärkt die Hypothermie um weitere $1,5^{\circ}\text{C}$. Der Tiefpunkt der Verlaufskurve wird erst nach ca. 110 min erreicht, wenn die Tiere bereits wieder erwacht sind. Auch diese starke Hypothermie beeinflusst die Hexobarbitalschlafzeit nicht. Werden die Tiere bei der für 30 mg DHE/kg spezifischen Indifferenz-

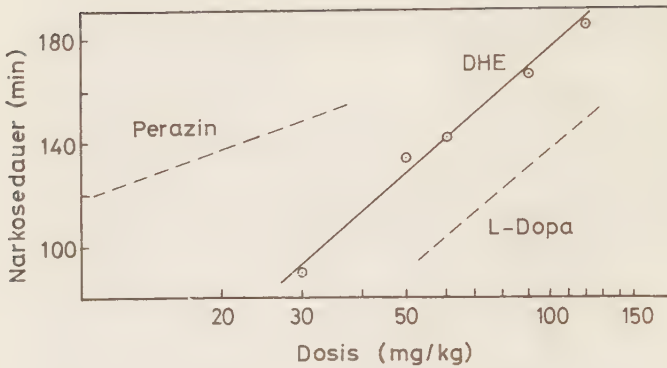


Abbildung 10:

Dosis-Wirkungskurve von DHE + 100 mg Evipan/kg. Zum Vergleich die Kurven von Perazin bzw. L-Dopa bei Kombination mit Evipan.

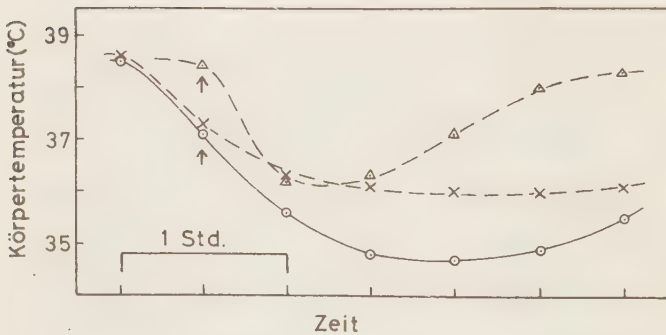


Abbildung 11:

Temperaturverlauf nach 100 mg Evipan/kg (Δ), 30 mg DHE/kg (x) und 100 mg Evipan/kg + 30 mg DHE/kg (○).

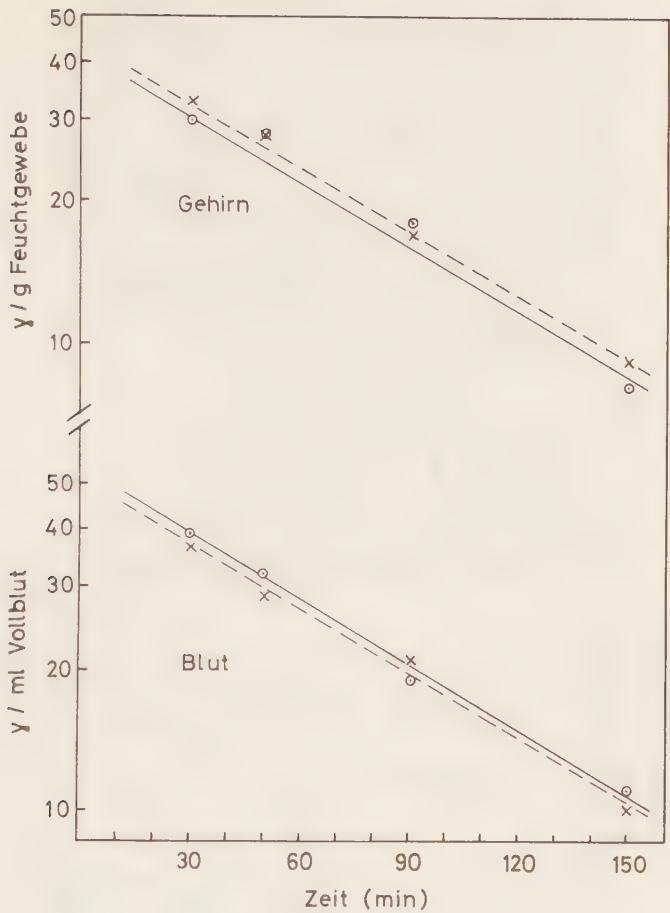


Abbildung 12:

Regressionsgeraden des Evipanabbaus, semilog.
dargestellt, in Blut und Hirn, ohne (-x-) sowie mit
(-o-) DHE-Vorbehandlung (50 mg/kg).

temperatur von $33,7^{\circ}\text{C}$ gehalten, so weichen die Narkosezeiten nicht von denen bei Normaltemperatur ab (Tab. 21). Für eine zentrale Empfindlichkeitssteigerung sprechen auch die unveränderten Abbaukurven des Evipan nach DHE-Vorbehandlung (Abb. 12, Tab. 22 a-c). Auch hier ist die Aufwachkonzentration des Hexobarbitals im Gehirn bei einer Dosis, die in ihrer Wirkung 20 mg Perazin/kg entspricht, halb so hoch wie bei den Kontrolltieren.

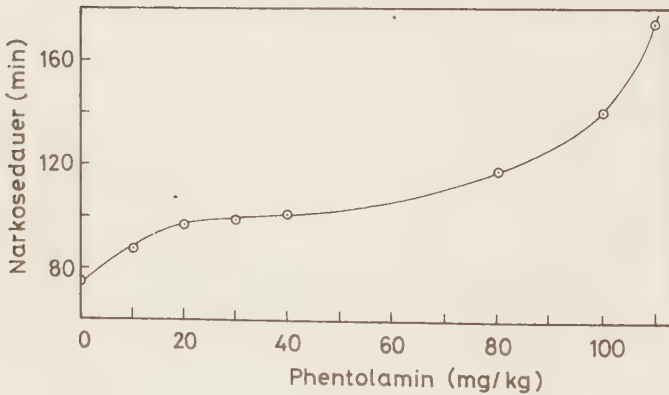


Abbildung 13:

Dosis-Wirkungskurve von 100 mg Evipan/kg + Phentolamin. Bis 40 mg/kg scheint die Kurve einem Maximum zuzustreben, um dann erneut anzusteigen.

Der α -Blocker Phentolamin (Regitin) zeigt eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Abb. 13), die sich nicht, wie beim DHE, auf semilogarithmischem Papier als Gerade darstellen läßt; offensichtlich besteht sie aus zwei Anteilen. Der erste Teil nähert sich bei 30 bis 40 mg einem Maximum zwischen 100 bis 103 min. Danach beginnt der wesentlich steilere zweite Anteil, dessen maximale Steigung bei ca. 100 mg/kg beginnt. Hier beträgt die Narkosezeit 140 min und entspricht damit der Narkosedauer bei Vorbehandlung mit 20 mg Perazin/kg. Bei Vorbehandlung mit 30 mg Regitin/kg zeigt sich bereits eine signifikante Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit ($103,3 \pm 30,2$ gegen $73,0 \pm 16,5$ min), die temperaturunabhängig ist (Tabelle 24).

Abb. 14 zeigt den Evipanabbau bei Vorbehandlung mit 30 oder 100 mg Regitin/kg. Obwohl 30 mg Regitin/kg bereits eine sichere Narkoseverlängerung verursachen (Tab. 24), wird die Biotransformation des Hexobarbitals nicht beeinflußt (Tab. 25c). Am Aufwachpunkt der vorbehandelten Tiere (bei ca. 100 min) liegt die Evipan-Hirnkonzentration ca. 6 γ /g Feuchtgewicht tiefer als beim Aufwachpunkt der Kontrolltiere. 100 mg Regitin/kg verursachen dagegen eine starke Abbauhemmung des Evipans (Tab. 25c). Die Halbwertszeit beträgt 100,5 min gegenüber 65,5 min bei den Kontrollen (Tab. 25b). Die Aufwachkonzentration liegt mit ca. 16 γ /g Feuchtgewicht aber höher als bei den Kontrolltieren. Diese Befunde bestätigen das

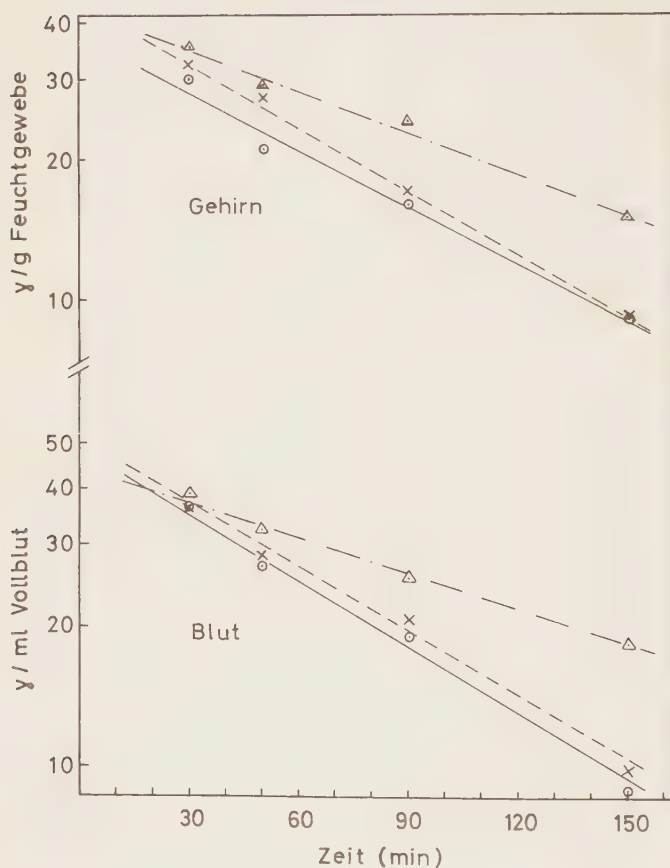


Abbildung 14:

Regressionsgeraden des Eviphanabbaus, semilog. dargestellt, in Hirn und Blut, ohne (-x-) sowie mit 30 mg (-o-) oder 100 mg (-Δ-) Regitin/kg. 30 mg Regitin/kg haben keinen Einfluß auf den Eviphanabbau. Dagegen wird der Abbau von 100 mg/kg gehemmt.

Bild der Dosis-Wirkungskurve, aus der man auf zwei Wirkungsmechanismen schließen kann. In niedrigen Dosen bis ca. 40 mg findet eine zentrale Sensibilisierung statt, wogegen in höheren Dosisbereichen eine Hexobarbitalabbaustörung hinzutritt.

III. Eingriff in serotoninerge Mechanismen

Der Serotoninspiegel des Gehirns kann auf zwei verschiedene Weisen verändert werden: Gaben von L-5-Hydroxytryptophan, einer Vorstufe des Serotonins, erhöhen dessen Konzentration im Gehirn (41, 112). Dagegen wird der Hirn-Serotoninspiegel gesenkt durch p-Chlorophenylalanin (63). p-Chlorophenylalanin ist ein Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor (58). Die Hemmung ist irreversibel, so daß nach 300 mg/kg die Serotoninkonzentration im Gehirn für 12 bis 16 Tage erniedrigt bleibt (63).

	Kontrollen 5 HTP		Kontrollen p-Chlorophenyl- alanin	
$\bar{x}$	84,5	82,4	75,1	80,5
s	$\pm 17,4$	$\pm 13,9$	$\pm 15,0$	$\pm 15,9$
n	30	27	25	22
2 p	> 0,6		> 0,2	

Tab. 7

Narkosezeit ($\bar{x} \pm s$ in min) nach Vorbehandlung mit 80 mg/kg HTP oder 3mal 70 mg/kg p-Chlorophenylalanin. Die Narkosezeit bleibt unbeeinflußt.

Die Hexobarbitalnarkose bei Ratten wird jedoch weder durch eine Erhöhung der Hirnkonzentration an Serotonin durch 5 HTP noch durch eine Verminderung durch p-Chlorophenylalanin beeinflusst (Tab. 7). Auch HTP-Dosen von 20 oder 40 mg/kg zeigten keinen Einfluß. Die mit 80 mg 5 HTP/kg behandelten Ratten hatten ein schlaffes Fell und stark gerötete Pfoten. Die motorische Aktivität war nicht vermindert. Bei 160 mg/kg lag bereits die LD₅₀. Die p-Chlorophenylalanin-behandelten Tiere zeigten bei einfacher Beobachtung keinerlei Veränderungen, weder im Tonus noch in ihrer Spontanaktivität.

IV. Eingriff in das cholinerge System

Oxotremorin führt zu einem Anstieg von Acetylcholin (ACh) im Gehirn von Versuchstieren (51). Die Veränderung ist

	Kontrollen	1 mg/kg Oxotremorin	2 mg/kg Oxotremorin
$\bar{x}$	76,6	77,2	71,9
s	$\pm 19,5$ min	$\pm 25,0$ min	$\pm 20,9$ min
n	22	25	28
2 p		$> 0,9$	$> 0,4$

Tab. 8

Einfluß von Oxotremorin, 1 mg/kg 15 min vor Evipan oder 1 mg/kg 15 min vor Evipan + 1 mg/kg 30 min nach Evipan, auf die Dauer ($\bar{x} \pm s$ in min) der Evipan-narkose.

relativ kurzfristig. Nach 15 min ist das Wirkungsmaximum erreicht, und nach 60 min sind die ACh-Werte zur Norm zurückgekehrt (46).

Die Hexobarbitalschlafzeit konnte selbst bei relativ sehr hohen Dosen von Oxotremorin nicht verändert werden (Tab. 8). Da die Wirkung auf den ACh-Spiegel des Hirns nur ca. 60 min anhält, wurde bei einer Versuchsgruppe 30 min post narc., als sich die Tiere noch in Narkose befanden, eine zweite Dosis von 1 mg/kg gegeben. Die Ergebnisse änderten sich nicht.

Die Kombination von Perazin, Oxotremorin und Hexobarbital führt zu einer erheblichen Toxizitätssteigerung gegenüber der Kombination von Oxotremorin und Hexobarbital. Die LD_{50} von Oxotremorin, bei gleichzeitiger Gabe von 100 mg Evipan/kg liegt bei 4,05 mg/kg, nach zusätzlicher Behandlung mit 20 mg Perazin/kg bei 0,2 mg/kg. Die Toxizität ist also um das Zwanzigfache gestiegen.

Als Anticholinergicum wurde das aus der Parkinsontherapie bekannte Biperiden (Akineton^(R)) aus der Trihexyphenidylgruppe verwendet. Nach der Applikation von Biperiden fiel eine leicht gesteigerte Erregung der Versuchstiere auf. Biperiden verursachte eine dosis-abhängige Narkoseverlängerung (Abb. 15). Zwar liegen die Steigungen der Akineton- und Perazinkurven in ihrem mittleren Bereich nahe beieinander ($b_x = 72,8$ bzw. 58,3), aber die Betrachtung der Evipan-Metabolisierungskurve zeigt die Ursache der narkoseverlängernden Wirkung des Akineton. Anders als Perazin hemmt Biperiden den Evipanabbau (Abb. 16). Die Evipanhalfwertzeit im Gehirn nach 10 mg Akinetonlactat/kg beträgt 158,6 min (Kon-

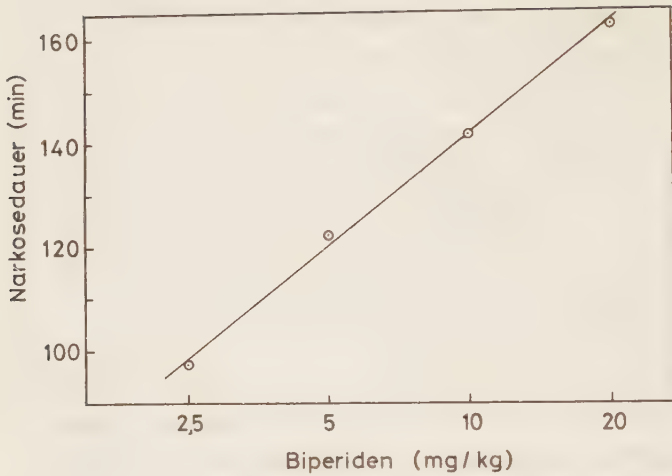


Abbildung 15:

Dosis-Wirkungskurve von Biperiden + 100 mg Evipan/kg. Die Narkosedauer ist proportional dem Log. der Dosis.

trollen: 65,5 min) (Tab. 27 b). Dagegen ist die Aufwachkonzentration mit ca. 20 γ /g Feuchtgewebe nicht von der der Kontrollen unterschiedlich (Narkosezeit bei 10 mg Akineton/kg Vorbehandlung: 140 min).

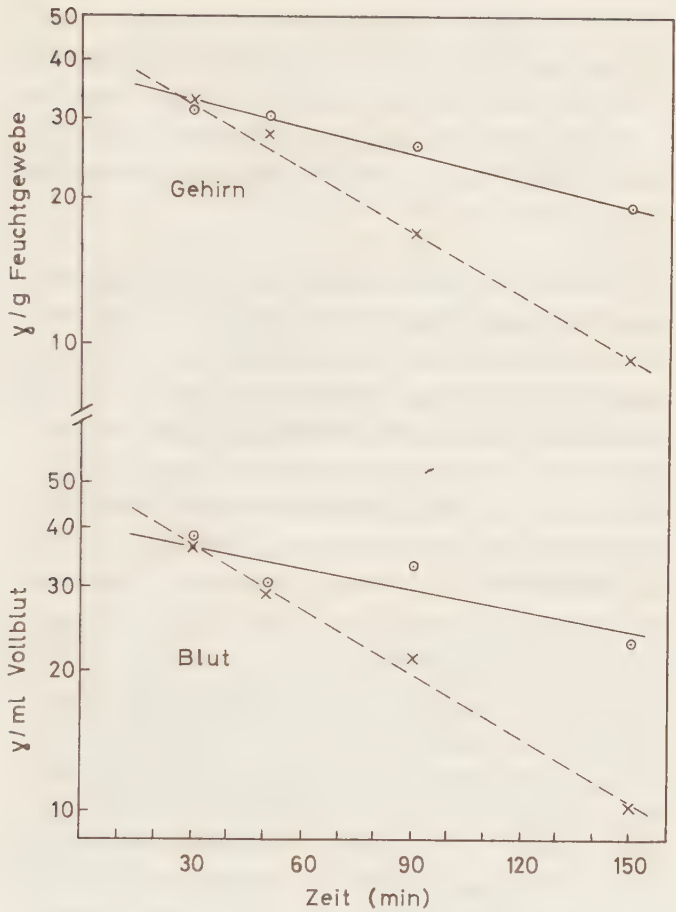


Abbildung 16:

Regressionsgeraden des Eviphanabbaus, semilog. dargestellt, in Hirn und Blut, ohne (-x-) sowie mit (-o-) Biperiden-Vorbehandlung (10 mg/kg). Biperiden hemmt den Eviphanabbau.

D DISKUSSION =====

Die heteroergistische Wirkung von Neuroleptica und Barbituraten, Alkohol etc. ist vielfach bestätigt worden (18, 34, 54, 75, 98, 102, 120). Es liegen jedoch kaum gezielte Untersuchungen über den Mechanismus dieses Effektes vor.

Das Absinken der Körpertemperatur während der Hexobarbitalnarkose bei der Ratte (66) und die Hypothermie durch Perazin (34) sowie der in Abb. 5 demonstrierte überadditive Effekt bei Kombination beider Pharmaka ist zunächst die naheliegendste Erklärung für die heteroergistisch schlafverlängernde Wirkung, zumal WINNE (116) bei Mäusen fand, daß die Narkosedauer von der Körpertemperatur beeinflußbar sei. Der Effekt wird z.T. mit temperaturabhängigen Enzymreaktionen, Diffusions- und Verteilungsvorgängen begründet und mag für extrem starke Auskühlung zutreffen. Für die gewählte Versuchsanordnung konnte diese Deutung jedoch ausgeschlossen werden, da Experimente mit gleichem Ergebnis bei einer Umgebungstemperatur durchgeführt wurden, bei der die Tiere ihre Körpertemperatur auch in Narkose halten konnten. Die spezifische Indifferenztemperatur (20) ist je nach Pharmakon und Dosis verschieden, beträgt aber für 100 mg Evipan/kg, 20 mg Perazin/kg sowie bei Kombination beider Substanzen 31°C. Unter diesen Bedingungen war die Narkosedauer der Versuchstiere genauso lang wie bei denen mit einer Hypothermie (Tab. 2; siehe auch 19).

Entsprechend den Befunden von COPER, DEYHLE und von HERRATH (18) konnte gezeigt werden, daß die Ver-

längerung der Hexobarbitalnarkose auch nicht auf einer durch Perazin veränderten Biotransformation oder Verteilung beruht. Die Regressionsgeraden der Konzentrationsverläufe von Evipan im Blut bei behandelten und bei Kontrolltieren verlaufen mit hoher Signifikanz parallel (Abb. 6, Tab. 13 a-c). Würde Perazin die Membranpermeabilität, z.B. an der BHS, in dem Sinne beeinflussen, daß mehr Narcoticum in das Gehirn an die narkosevermittelnden Rezeptoren gelangte, so müßte sich diese Umverteilung in den Konzentrationskurven bemerkbar machen. Eine Verteilungsänderung im zellulären oder subzellulären Bereich läßt sich aus den Regressionsgeraden allerdings nicht erkennen. Dies wäre nach den Befunden von GLOWINSKI et al. (40), nach denen CPZ die Permeabilität subzellulärer Membranen herabsetzt, denkbar.

In der Peripherie setzt CPZ die Aufnahmefähigkeit der NA-Speicher herab (6, 31). PLETSCHER und GEY (85) erklären die Aufhebung der Anti-Reserpinwirkung von Iproniazid durch CPZ durch eine verminderte Katecholaminbindung an den Rezeptor. Die CPZ-induzierte Hypothermie wird einer NA-Rezeptorblockade zugeschrieben.

Die CPZ-Wirkung wird also einerseits in einer Konzentrationsänderung der Transmittersubstanz am Rezeptor, andererseits in einer veränderten Rezeptorsensibilität gesucht. Beides führt zum gleichen Ergebnis, nämlich einer Aktivitätsminderung des Transmitter-Rezeptor-Systems. Darüber, welches System, ob das cholinerge, serotoninerge, adrenerge oder dopaminerge, dabei bevorzugt oder unter anderen betroffen ist, gibt es nur Vermutungen. Wenn durch Eingriff in den Überträger-

mechanismus die Schlafverlängerung durch CPZ oder Perazin zustande kommt, müßten entsprechende Ergebnisse durch gezielte Konzentrationsänderung der Überträgersubstanzen gewonnen werden können. Dieselben Effekte müßten aber auch bei Verminderung der Rezeptorsensibilität, z. B. durch Rezeptorenblocker, auftreten. Beide Möglichkeiten sind in der vorliegenden Arbeit geprüft worden.

Im cholinergen System wurde durch Oxotremorin die ACh-Konzentration im Gehirn erhöht und durch Biperiden die Sensibilität gegenüber ACh verringert. Dieser Eingriff in das zentral-cholinerge System hatte keinen zentral bedingten Einfluß auf die Evipanschlafzeit (Tab. 8), obwohl Barbiturate selbst sowohl acetylcholinerge Rezeptoren blockieren als auch die ACh-Konzentration im Gehirn steigern (29, 93). Diese Veränderungen stehen offenbar in keinem direkten Zusammenhang zur depressorischen Wirkung der Narkotika (49). Bei EICHHOLZ (30) wird, ohne weitere Erklärung, vor einer Kombination von Antiparkinsonmitteln mit Barbituraten gewarnt. HAAS und JANTOS berichten, daß Anticholinergica (Atropin, Biperiden, Bicyclotroplester und Bicycloaminopropylester) eine verstärkende Wirkung auf die Hexobarbitalnarkose haben (44). Bezüglich des Biperiden konnten wir eindeutig zeigen, daß der Grund dafür auf einer Abbaustörung des Hexobarbitals, wahrscheinlich durch Hemmung der mikrosomalen Leberenzyme (Abb. 16), beruht. Vielfach wird dem Serotonin ein steuernder Einfluß auf den Schlaf-Wach-Wechsel zugeschrieben (60). MATUSSEK (77) fand während der trophotropen Schlafphase eine

erhöhte Serotoninkonzentration im Rattenhirn. HAU-SCHILD (48, S. 664) differenziert die Serotoninwirkung je nach der Serotoninkonzentration im Gehirn: In niedrigen Konzentrationen verlängert es die kortikale Hemmwirkung der Narkose, in höheren Konzentrationen, wenn z.B. durch Iproniazid der Abbau von Serotonin gehemmt wird, werden die selektive Bindungsfähigkeit der spezifischen Hirnstrukturen überschritten, Hirnstamm und aufsteigendes reticuläres System würden stimuliert, wodurch die Narkose verkürzt werde.

In den vorliegenden Versuchen hatte eine Erhöhung oder Erniedrigung des Serotoningehaltes im Rattenhirn keinen Einfluß auf die Dauer einer Hexobarbitalnarkose (Tab. 7).

Mit Hilfe von α mpT bzw. α -Rezeptor-blockierenden Substanzen kann sowohl die Transmitterkonzentration als auch die Rezeptorsensibilität verändert werden. Bei Erniedrigung der NA-Konzentration durch α mpT zeigte sich keine Veränderung der Hexobarbitalschlafzeit.

Bereits 1934 wies ROTHLIN (97) auf die Verstärkung der Phenobarbitalnarkose durch Ergotamin hin. In den fünfziger Jahren fand DHE neben Chlorpromazin Anwendung bei der Durchführung eines "künstlichen Winterschlafs", wobei allerdings nicht die narkoseverstärkende Eigenschaft, sondern die der Hypothermie, Bradykardie und Verlangsamung der Atemfrequenz ausgenutzt wurde (15). Die heteroergistische narkoseverlängernde Wirkung von Ergotamin und Phenobarbital konnte in unseren Versuchen für DHE und Hexobarbital bestätigt werden (Abb. 9). Diese Wirkung ist temperaturunabhängig (Tab. 21), ohne Einfluß auf den Evipanabbau (Abb. 11) und deshalb wahrscheinlich zentral bedingt. Der α -Blocker Phentolamin

verursacht ebenfalls eine Narkoseverlängerung (Abb. 13). Bis Dosen von ca. 40 mg/kg scheint ein echter zentraler Heteroergismus vorzuliegen. Bei Dosen über 40 mg/kg ist zusätzlich eine Hemmung der mikrosomalen Enzymsysteme in der Leber, die für den Barbituratabbau verantwortlich sind (90), nachzuweisen.

Wenn unter den α - und β -blockierenden Substanzen einige die Hexobarbitalnarkose in unseren Versuchen nicht verlängern, so könnte dies durch die unterschiedliche Penetrationsfähigkeit der Substanzen durch die BHS bedingt sein. In der Literatur findet sich zwar für alle verwendeten adrenergen Blocker ein Hinweis auf zentrale Effekte, so für INPEA (65), Propranolol (69), DHE (97), Tolazolin und Phentolamin (27, 80); quantitative oder auch nur vergleichende Angaben sind nicht vorhanden. HERMANSEN (50) fand nach Dociton und verschiedenen anderen β -Rezeptorblockern (H 56/28, Ph QA 33, MJ 1999 und DCI) eine Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit. Seine Versuche können aber mit den unsrigen nicht verglichen werden. Er wählte eine so kurze Kontrollzeit (10 min), daß der BRODIE'sche Test auf zentrale oder metabolische Wirksamkeit eines narkoseverlängernden Pharmakons (11) wegen der wahrscheinlich noch stattfindenden Verteilungsvorgänge nicht anwendbar ist. Für die Deutung des Blockademechanismus der α -Blocker liegen zahlreiche Befunde vor.

Ähnlich wie CPZ hemmen α - und β -Blocker die NA-Aufnahme in die Granula (32, 82). Darüber hinaus hemmen adrenerge Blocker die Freisetzung des zentralen Transmitters (74). Der Umsatz von Dopa zu NA wird durch α -Blocker gesenkt (25). JOHNSON et al. (59) berichten, daß die Erregung corticaler Neurone durch iontophore-

tische Gabe von NA durch α - und β -Blocker gehemmt werden konnte. In die Gruppe derart wirkender Substanzen kann auch das CPZ bzw. Perazin eingereiht werden, wofür auch die vorliegenden Ergebnisse sprechen.

Darüber hinaus berichtet KREISKOTT (65), daß α -Blocker die durch INPEA ausgelösten Stereotypien hemmen können. Auch durch Amphetamin ausgelöste Stereotypien werden von α -Blockern gehemmt (80, 111). Demnach müßte den α -Blockern auch eine indirekt dopaminerge Wirkung zugeschrieben werden. Dafür geben die Amphetaminversuche Hinweise.

In unseren Versuchen hatte die relativ hohe Dose von 5 mg Amphetamin/kg noch keinen Einfluß auf die Narkosedauer, wohl aber wurde die verlängernde Wirkung von Perazin antagonisiert. Erst 10 mg/kg, bei welcher Dosis die Tiere überhaupt keine erhöhte Spontanaktivität mehr zeigten, brachten eine 50 %ige Narkoseverkürzung (Tab. 5). Amphetamin ist ein indirektes Sympathomimetikum, welches aus einem reserpinresistenten Pool (47, 110) NA freisetzt. Für die damit in Verbindung gebrachte erhöhte Spontanaktivität reichen bereits Dosen von 1 bis 2 mg/kg aus. In diesem Bereich wirkt Amphetamin besonders auf die noradrenergen Neurone exzitatorisch. Auf diese Weise könnte der relativ schwache Antagonismus zwischen Perazin und Amphetamin erklärt werden. In höheren Dosen aktiviert es das dopaminerge System und verursacht Stereotypien (87). Auch SCHEEL-KRÜGER (101) führt die Stereotypien nach Amphetamingabe auf die gleichzeitig beobachtete erhöhte Dopaminkonzentration zurück. Nach HORNYKIEWICZ (53) stellt DA die Überträger-substanz für inhibitorische striäre Neuronen dar. Die

striäre Hemmung aktivierender Impulse der Formatio reticularis würde durch L-Dopa-Gabe verstärkt werden und zu einer Narkoseverlängerung führen (Abb. 6). Bei Blockade der Tyrosinhydroxylase durch α MT würden durch Senkung von DA und NA inhibierende und aktivierende Impulse im Gleichgewicht bleiben, wodurch auch die Hexobarbitalnarkose unverändert bliebe (Tab. 4). Die Erhöhung der DA-Konzentration im Rattenhirn durch die kombinierte Behandlung mit einem peripheren Decarboxylaseinhibitor und L-Dopa führte tatsächlich zu einer beachtlichen Verlängerung der Evipan-narkose (Abb. 9). Bei der additiven Wirkung von Perazin und Dopamin trifft die irreversible (80) Blockade der α -Rezeptoren mit einer hohen Dopaminmenge zusammen. Diese Hypothese steht allerdings im Gegensatz zu den Befunden von BUTCHER et al. (14), die eine exzitatorische Wirkung des L-Dopa nach peripherer Decarboxylaseinhibition fanden. ANLEZARK et al. (3) berichten von einem dopaminergen Aktivierungssystem im ventralen Mesenzephalon.

JOUVET (49) schreibt dem Dopa einen aktivierenden Effekt auf das EEG und das Verhalten der Katze zu. Seine Befunde sind aber zur Beurteilung der Wirkung von zentralem DA nicht zu verwerten, da er L-Dopa ohne Decarboxylaseinhibitor applizierte. Einzelne Befunde aus der Literatur lassen sogar einen Antagonismus zwischen DA und Perazin vermuten. ANGELAKOS (2) und auch CORRODI (17) fanden nach CPZ-Dauerbehandlung einen gesenkten DA-Spiegel im Corpus striatum der Versuchstiere.

Nachdem durch Veränderung des DA-Spiegels im Gehirn die Evipannarkose so bemerkenswert verändert werden konnte, schien es von Interesse zu sein, nach der Reaktionsweise von Kranken mit verändertem Dopaminspiegel im Gehirn, d.h. der Parkinsonkranken, auf Barbitursäurederivate zu suchen. Zwar ist bekannt, daß bei Parkinsonkranken Arzneimittel sehr unerwartete Reaktionen hervorrufen können, über diese spezielle Frage konnte jedoch keine Literatur gefunden werden. Lediglich bei MEERLOH (78) fand sich die Beschreibung einer paradoxen Barbituratwirkung bei postenzephalitischen Zuständen, bei denen ja oft eine Schädigung der dopaminergen Systeme des Striatums vorliegt.

Möglicherweise liegen der narkoseverlängernden Wirkung von Perazin und DA aber auch ähnliche Wirkungsmechanismen zugrunde. NG et al. (79) beobachteten, daß L-Dopa aus Synaptosomen und Hirnschnitten NA, DA und Serotonin freisetzte, indem es den Ausfluß beschleunigte. Es ist anzunehmen, daß ständig in Nervenendigungen, an Rezeptormembranen oder Pools innerhalb der Speichergranula (1) eine bestimmte Transmittermenge vorhanden sein muß, um eine Grundaktivität zu erhalten. DA als Vorstufe des NA könnte solche Pools in Rezeptoren steuern, indem es, wie an Speichermembranen (5) mit NA um Transportsysteme konkurriert (56).

Danach wurde in unseren Versuchen die Konzentration und Haftfähigkeit des NA am Rezeptor herabgesetzt. Daraus folgte eine Schwächung aktivierender Systeme und eine Narkoseverlängerung. Andererseits kann auch NA bei extragranulärer Akkumulation die Dopaminaufnahme in die Speicher, in denen die β -Hydroxylierung

stattfindet (5), kompetitiv hemmen (109). So wäre die Dopaminerhöhung nach Aminfreisetzung durch Amphetamin (101, 3) als Regulationsmechanismus zu verstehen.

Wie oben bereits erwähnt, ist das dopaminerge System im Striatum inhibitorisch wirksam (53). So ist es ohne weiteres verständlich, daß eine Erhöhung des DA-Spiegels durch Applikation von L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer in einer noch stärkeren Inhibition, d.h. Narkoseverlängerung, resultiert.

Die Faktoren, die auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose wirken, stellen sich nun dar als ein Zusammenspiel hemmender und aktivierender Neurone, die dem cholinergen, adrenergen und dopaminergen System angehören können. Bei Eingriffen in dieses Zusammenspiel muß man damit rechnen, stets mehrere Systeme zugleich zu beeinflussen. So ist es schwierig, einem System eine bestimmte Wirkung zuzuschreiben. NA-Neurone scheinen, spez. in geringer Konzentration, vorwiegend exzitatorisch zu wirken. Bei lokaler Applikation unter Umgehung der BHS (42) oder am isolierten Neuron (59) können auch Narkoseverlängerung bzw. Depression der Aktionspotentiale hervorgerufen werden. Beide Effekte sind durch α -Blocker hemmbar. Dies spricht dafür, daß NA sowohl an exzitatorischen wie inhibitorischen Neuronen wirksam ist.

Der exzitatorischen Wirksamkeit des NA-Systems steht in unseren Versuchen das mehr inhibitorische DA-Neuronensystem gegenüber. Auch hier gibt es in der Literatur Hinweise für eine gegenteilige Wirkung (3), so daß

wiederum eine Steuerung über "zwei Zügel" wahrscheinlich ist.

ACh gilt allgemein als Überträgersubstanz exzitatorischer Neuronen, wenn auch inhibitorische Effekte nachgewiesen sind (50 b). Bezüglich der Hexobarbitalnarkose stehen sie vermutlich in einem dermaßen ausgewogenen Verhältnis zueinander, daß nur durch gezielte lokale Eingriffe ein Ungleichgewicht in diesem System erreicht werden kann (57 a). Für andere Funktionsänderungen (z.B. Krampf) oder bei anderen Spezies kann das Reaktionsverhältnis der inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen ganz anders und durch andere Neuronensysteme beeinflusbar sein (57 b).

Aufgrund der eigenen Ergebnisse und der Berichte in der Literatur kann man folgende Hypothese über den Einfluß des Perazins und über neurohumorale Einflüsse auf die Hexobarbitalnarkose annehmen:

- 1.) Perazin ist in seiner Wirkung den α -Blockern ähnlich und hemmt wie diese den NA-Rezeptor in einem exzitatorischen System.
- 2.) Die Hexobarbitalnarkose wird durch eine Verstärkung inhibitorischer dopaminerger Neurone gefördert.
- 3.) DA hat neben der Wirkung am eigenen Rezeptor durch Membranınhibition einen hemmenden Einfluß auf die noradrenerge Transmission.

E ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des Phentiazins Perazin sowie verschiedener neuropharmakologisch wirksamer Substanzen auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose untersucht.

Der Einfluß einer nur wenige Grade betragenden Hypothermie auf die Narkose konnte bei allen untersuchten, auf die Narkose wirkenden Substanzen ausgeschlossen werden.

Durch Bestimmung der Hexobarbitalkonzentration in Blut und Gehirn der Versuchstiere konnte eine Narkoseverlängerung als zentral oder durch veränderte Biotransformation bzw. Verteilung verursacht differenziert werden.

Demnach wirken DA, Perazin, DHE und Phentolamin (in niedrigen Dosen) über einen zentralen Mechanismus narkoseverlängernd.

Phentolamin (in höheren Dosen) und das Antiparkinsonmittel Biperiden (Akineton^(R)) verlangsamten den Hexobarbitalabbau, wahrscheinlich durch eine Hemmung mikrosomaler Leberenzyme.

Die Veränderung des Serotonins sowie des ACh-Gehaltes im Rattenhirn hatten keinen Einfluß auf die Evipannarkose.

Es wird eine Hypothese aufgestellt, in die sich diese Ergebnisse sowie Befunde anderer Autoren einfügen.

F TABELLEN

Evipan γ/ml γ/g	Blut:		Gehirn:	
	n	E $(\bar{x} \pm s)$	n	E $(\bar{x} \pm s)$
0	5	$0,4 \pm 0,5$	4	$-1,0 \pm 2,2$
25	6	$5,6 \pm 2,0$	3	$11,1 \pm 9,5$
50	6	$12,3 \pm 1,3$	4	$22,2 \pm 4,2$
75	4	$16,0 \pm 2,0$	3	$32,3 \pm 3,5$
100	7	$28,8 \pm 2,9$	4	$46,0 \pm 2,0$
150	4	$31,2 \pm 0,9$	4	$66,2 \pm 7,6$

Tab. 9 zu Abb. 1: Eichwerte von Evipan in Rattenvollblut und Hirnhomogenat

	Evipan mg/kg	n	eingeschlafene Tiere	%	ED_{50}
nur Evipan	20	8	0	0	45,0 mg/kg
	30	8	1	12,5	
	40	8	3	37,5	
	50	8	5	62,5	
	60	8	7	87,5	
	70	8	8	100,0	
Evipan+ Perazin	10	8	0	0	23,1 mg/kg
	20	8	2	25,0	
	25	8	5	62,5	
	30	8	7	87,5	
	35	8	8	100,0	

Tab. 10 zu Abb. 3: Dosis-Wirkungsbeziehung und ED_{50} von Evipan und Evipan + 20 mg Perazin/kg

Perazin (mg/kg)	n	Narkosezeit $\bar{x} \pm s$ (min)
5	27	104,3 $\pm$ 21,3
10	27	116,2 $\pm$ 27,0
20	81	138,2 $\pm$ 30,2
30	19	149,2 $\pm$ 27,9
40	24	156,6 $\pm$ 23,2
$b_x = 58,3$		$r_x = 0,9944$
Tab. 11 zu Abb. 4: Dosis-Wirkungsbeziehung Perazin + 100 mg Evipan/kg		

Zeit (')	Perazin °C	2 p gegen 0'	Evipan °C	Ev. + Perazin °C	2 p geg. Evipan
0	38,1 $\pm$ 0,4	—	38,1 $\pm$ 0,4	38,1 $\pm$ 0,2	>0,9
30	36,9 $\pm$ 0,3	<0,001	38,2 $\pm$ 0,3	36,8 $\pm$ 0,2	<0,001
60	36,9 $\pm$ 0,5	<0,001	38,1 $\pm$ 0,5	36,9 $\pm$ 0,3	<0,001
90	37,2 $\pm$ 0,3	<0,001	36,4 $\pm$ 0,2	34,7 $\pm$ 0,4	<0,001
120	37,3 $\pm$ 0,2	<0,001	36,1 $\pm$ 0,3	33,9 $\pm$ 0,5	<0,001
150	37,5 $\pm$ 0,6	>0,2	37,1 $\pm$ 0,4	34,2 $\pm$ 0,4	<0,001
180	37,6 $\pm$ 0,1	>0,005	37,8 $\pm$ 0,3	34,3 $\pm$ 0,2	<0,001
210	37,8 $\pm$ 0,2	>0,1	38,1 $\pm$ 0,2	35,5 $\pm$ 0,3	<0,001

Tab. 12 zu Abb. 5: Temperaturverlauf bei Evipan, Perazin und Evipan + Perazin (100 mg/kg + 20 mg/kg)

min p. inj.	Gruppe	n	Hexobarbitalkonzentration	
			Hirn (γ/g)	Blut (γ/ml)
30	Kontrollen	10	31,8 ± 5,0	36,2 ± 4,5
50		9	28,1 ± 3,7	28,6 ± 3,6
90		10	16,9 ± 5,0	21,0 ± 4,2
150		10	9,3 ± 4,1	9,6 ± 2,0
30	Perazin	10	29,4 ± 4,9	32,7 ± 9,0
50		10	23,9 ± 5,0	28,5 ± 3,6
90		10	14,3 ± 3,1	17,1 ± 3,5
150		10	9,2 ± 1,5	9,8 ± 4,2

Tab. 13 a zu Abb. 6 : Hexobarbitalkonzentrationen in Blut und Hirn post inj. bei Vorbehandlung mit 20 mg Perazin/kg.

	$y = f(x)$	r_x	τ (min)
<u>Gehirn:</u>			
Kontrollen	$y = 1,6384 - 0,0046 x$	- 0,8889	65,5
Perazin	$y = 1,5705 - 0,0042 x$	- 0,9225	71,8
<u>Blut:</u>			
Kontrollen	$y = 1,7044 - 0,0047 x$	- 0,9465	64,1
Perazin	$y = 1,6607 - 0,0047 x$	- 0,8585	64,1

Tab. 13 b zu Abb. 6: Gleichung der Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizient r_x und Halbwertszeit τ der Evipankonzentration in Blut und Hirn p.inj. nach Perazinvorbehandlung

Blut (Kontrollen) - Hirn (Kontrollen)	2 p>0,7
Blut (Perazin) - Blut (Kontrollen)	2 p>0,8
Blut (Perazin) - Hirn (Perazin)	2 p>0,3
Hirn (Kontrollen) - Hirn (Perazin)	2 p>0,4

Tab. 13 c zu Abb. 6: Prüfen der Regressionsgeraden der Evipankonzentrationen auf Parallelität.

	L-Dopa (mg/kg)				
	37,5	50,0	75,0	100,0	112,0
$\bar{x} \pm s$	94,2	96,8	114,7	135,9	146,3
(min)	$\pm 32,1$	$\pm 36,7$	$\pm 11,8$	$\pm 28,0$	$\pm 26,4$
n	8	8	8	10	9

Tab. 14 zu Abb. 7: Dosis-Wirkungsbeziehung von L-Dopa + 100 mg/kg Hexobarbital und Narkosedauer

	$\bar{x} \pm s$ (min)	n	2 p
L-Dopa + Evipan	149,1 $\pm$ 8,9	11	> 0,3
Perazin + L-Dopa + Evipan	144,0 $\pm$ 35,5	16	> 0,3

Tab. 15: Kombination von 10 mg Perazin/kg und 50 mg L-Dopa/kg. Im ersten Versuch wurden 100 mg L-Dopa/kg als Kontrolle gegeben.

Zeit (')	L-Dopa °C	2 p geg. 0' (n=8)	Evipan °C	L-Dopa + Ev. °C	2 p geg. Ev. (n=9)
0	38,2±0,3		38,2±0,6	38,1±0,5	> 0,7
20	38,2±0,4	> 0,9	36,5±1,0	36,3±1,6	> 0,8
40	37,5±0,5	< 0,02	36,0±0,5	35,1±0,4	> 0,001
60	37,2±0,3	< 0,001	36,0±0,5	35,1±0,5	< 0,001
80	37,4±0,4	< 0,005	37,0±0,3	35,6±0,3	< 0,001
100	37,8±0,4	> 0,05	37,6±0,3	36,4±0,2	< 0,001
120	38,4±0,2	> 0,2	38,0±0,4	37,1±0,4	> 0,001
140	—	—	38,2±0,5	37,6±0,4	> 0,02
160	—	—	38,3±0,6	38,0±0,3	> 0,2

Tab. 16 zu Abb. 8: Temperaturverlauf nach 100 mg L-Dopa/kg, 100 mg Evipan/kg und bei Kombination

	Narkosedauer in min bei	
	22°C	31°C 2 p
L-Dopa	144,4±32,0	132,2±36,1 > 0,3
Kontrollen	80,0±19,9 < 0,001	70,0±12,9 > 0,05

Tab. 17: L-Dopa: Narkosedauer bei Raumtemperatur (22°C) und bei spezifischer Indifferenztemperatur (31°C)

min p. inj.	Gruppe	n	Hexobarbitalkonzentration in	
			Hirn (γ/g)	Blut (γ/ml)
30	Kontrollen	10	$31,8 \pm 5,0$	$36,2 \pm 4,5$
50		9	$28,1 \pm 3,7$	$28,6 \pm 3,6$
90		10	$16,9 \pm 5,0$	$21,0 \pm 4,2$
150		10	$9,3 \pm 4,1$	$9,6 \pm 2,0$
30	L-Dopa	10	$34,1 \pm 4,3$	$43,2 \pm 7,3$
50		10	$29,0 \pm 2,1$	$31,0 \pm 4,5$
90		10	$20,3 \pm 3,5$	$23,2 \pm 3,4$
150		10	$8,4 \pm 4,0$	$9,6 \pm 1,3$

Tab. 18 a zu Abb. 9: Evipankonzentrationen in Blut und Hirn bei Vorbehandlung mit 100 mg L-Dopa/kg

	$y = f(x)$	r_x	τ (min)
<u>Hirn:</u>			
Kontrollen	$y = 1,6384 - 0,0046 x$	-0,8889	65,5
L-Dopa	$y = 1,7097 - 0,0052 x$	-0,9452	58,0
<u>Blut:</u>			
Kontrollen	$y = 1,7044 - 0,0047 x$	-0,9465	64,1
L-Dopa	$y = 1,7827 - 0,0052 x$	-0,9591	58,1

Tab. 18 b zu Abb. 9: Gleichung der Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizient r_x und Halbwertszeit τ der Evipankonzentration in Blut und Hirn p.inj. nach L-Dopa-Vorbehandlung

Blut (Kontrollen) - Hirn (Kontrollen)	2 p < 0,7
Blut (Kontrollen) - Blut (L-Dopa)	2 p < 0,2
Blut (L-Dopa) - Hirn (L-Dopa)	2 p < 0,98
Hirn (Kontrollen) - Hirn (L-Dopa)	2 p < 0,2

Tab. 18 c zu Abb. 9: Prüfen der Regressionsgeraden auf Parallelität

DHE (mg/kg) :	30	50	60	90	120
Narkosezeit $\bar{x}$	90,4	134,2	141,8	166,2	185,0
$\pm s$ (min)	$\pm 20,5$	$\pm 12,6$	$\pm 13,7$	$\pm 20,3$	$\pm 32,5$
n	8	6	6	6	8

$b_x (30 - 120) = 134,149;$ $r_x = 0,8556$

Tab. 19 zu Abb. 10: Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Narkosezeit und DHE-Vorbehandlung

Zeit (')	DHE °C	2 p geg. 0' (n=9)	Evipan °C	DHE + Ev. °C	2 p geg. Ev. (n=9)
0	38,6±0,1	—		38,5±0,3	—
30	37,3±0,1	< 0,001	38,4±0,2	37,1±0,3	< 0,001
60	36,3±0,3	< 0,001	36,2±0,2	35,6±0,2	< 0,005
90	36,1±0,6	< 0,001	36,3±0,6	34,8±0,2	< 0,001
120	36,0±0,4	< 0,001	37,1±0,4	34,7±0,5	< 0,001
150	36,0±0,6	< 0,001	38,0±0,1	34,9±0,6	< 0,001
180	36,1±0,4	< 0,001	38,3±0,3	35,5±0,6	< 0,001

Tab. 20 zu Abb. 11 : Temperaturverlauf nach DHE
(30 mg/kg), Evipan und Evipan + DHE

	22°C (n = 10)	33°C (n = 10)
Narkosezeit	134,6±20,8 min	132,7±17,7 min 2p>0,8

Tab. 21 : Umgebungstemperatur und Narkosedauer bei
DHE-Vorbehandlung

min p. inj.	Gruppe	n	Hexobarbitalkonzentration	
			Hirn (γ/g)	Blut (γ/ml)
30	Kontrollen	10	$31,8 \pm 5,0$	$36,2 \pm 4,5$
50		9	$28,1 \pm 3,7$	$28,6 \pm 3,6$
90		10	$16,9 \pm 5,0$	$21,0 \pm 4,2$
150		10	$9,3 \pm 4,1$	$9,6 \pm 2,0$
30	Perazin	11	$29,9 \pm 8,9$	$39,4 \pm 3,0$
50		10	$26,7 \pm 5,5$	$31,8 \pm 5,2$
90		10	$17,9 \pm 6,1$	$19,4 \pm 3,7$
150		10	$8,2 \pm 3,1$	$10,5 \pm 1,3$

Tab. 22 a zu Abb. 12: Hexobarbitalkonzentrationen in Blut und Hirn p. inj. bei Vorbehandlung mit 50 mg DHE/kg

	$y = f(x)$	r_x	τ (min)
<u>Hirn</u>			
Kontrollen	$y = 1,6384 - 0,0046 x$	- 0,8889	65,5
DHE	$y = 1,6311 - 0,0047 x$	- 0,7852	64,1
<u>Blut</u>			
Kontrollen	$y = 1,7044 - 0,0047 x$	- 0,9465	64,1
DHE	$y = 1,7330 - 0,0048 x$	- 0,9627	62,8

Tab. 22 b zu Abb. 12 : Gleichungen der Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten r_x und Halbwertszeiten τ der Evipankonzentration in Blut und Hirn p. inj. nach DHE-Vorbehandlung

Blut (Kontrollen)	-	Hirn (Kontrollen)	2 p>0,7
Blut (DHE)	-	Blut (Kontrollen)	2 p>0,2
Blut (DHE)	-	Hirn (DHE)	2 p>0,8
Hirn (Kontrollen)	-	Hirn (DHE)	2 p>0,3

Tab. 22 c zu Abb. 12 : Prüfen der Regressionsgeraden der DHE-Versuche auf Parallelität

mg Regitin/kg	n	Narkosedauer
10	7	87,3 ± 16,6 min
20	9	96,3 ± 13,9 min
30	10	98,1 ± 30,8 min
40	9	100,6 ± 19,0 min
80	7	117,6 ± 29,9 min
100	12	140,0 ± 25,0 min
110	5	173,6 ± 44,5 min

Tab. 23 zu Abb. 13 : Dosis-Wirkungsbeziehung von Regitin und Dauer der Evipannarkose (100 mg/kg)

	22°C (n=42)	33°C (n=41)
Narkosezeit (min)	103,3±30,2	94,2±26,5 2 p>0,1

Tab. 24: Umgebungstemperatur und Narkosezeit bei Vorbehandlung mit 30 mg Regitin/kg

min p. inj.	Gruppe	n	Hexobarbitalkonzentration in	
			Hirn (γ/g)	Blut (γ/ml)
30	Kontrollen	10	$31,8 \pm 5,0$	$36,2 \pm 4,5$
50		9	$28,1 \pm 3,7$	$28,6 \pm 3,6$
90		10	$16,9 \pm 5,0$	$21,0 \pm 4,2$
150		10	$9,3 \pm 4,1$	$9,6 \pm 2,0$
30	Regitin 30 mg/kg	11	$29,5 \pm 1,4$	$36,1 \pm 5,1$
50		11	$21,4 \pm 3,5$	$26,8 \pm 4,0$
90		10	$16,3 \pm 2,4$	$18,9 \pm 5,4$
150		11	$8,9 \pm 1,7$	$9,4 \pm 2,5$
30	Regitin 100 mg/kg	9	$33,7 \pm 5,2$	$37,8 \pm 5,0$
50		10	$29,3 \pm 5,3$	$32,3 \pm 4,1$
90		10	$23,8 \pm 5,2$	$25,1 \pm 3,7$
150		11	$14,6 \pm 3,8$	$18,0 \pm 3,2$

Tab. 25 a zu Abb. 14 : Hexobarbitalkonzentrationen in Blut und Gehirn p. inj. bei Vorbehandlung mit 30 bzw. 100 mg Regitin/kg

$y = f(x)$		r_x	$\tau(\text{min})$
<u>Gehirn</u>			
Kontrollen	$y = 1,6384 - 0,0046 x$	- 0,8889	65,5
Regitin			
30 mg/kg	$y = 1,5640 - 0,0041 x$	- 0,9440	73,5
Regitin			
100 mg/kg	$y = 1,6165 - 0,0030 x$	- 0,8405	100,5
<u>Blut</u>			
Kontrollen	$y = 1,7044 - 0,0047 x$	- 0,9465	64,1
Regitin			
30 mg/kg	$y = 1,6872 - 0,0048 x$	- 0,9106	62,8
Regitin			
100 mg/kg	$y = 1,6441 - 0,0026 x$	- 0,8940	115,9
Tab. 25 b zu Abb. 14 : Gleichungen der Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten r_x und Halbwertszeiten τ des Evipanabbaus nach Vorbehandlung mit 30 bzw. 100 mg Regitin/kg. 100 mg Regitin/kg hemmen den Hexobarbitalabbau			

Blut (Kontrollen)	-	Blut (Reg ₃₀)	2 p > 0,8
Blut (Kontrollen)	-	Blut (Reg ₁₀₀)	2 p < 0,001
Blut (Kontrollen)	-	Hirn (Kontrollen)	2 p > 0,7
Blut (Reg ₃₀)	-	Blut (Reg ₁₀₀)	2 p < 0,001
Blut (Reg ₃₀)	-	Hirn (Reg ₃₀)	2 p > 0,1
Blut (Reg ₁₀₀)	-	Hirn (Reg ₁₀₀)	2 p > 0,3
Hirn (Kontrollen)	-	Hirn (Reg ₃₀)	2 p > 0,2
Hirn (Kontrollen)	-	Hirn (Reg ₁₀₀)	2 p > 0,3
Hirn (Reg ₃₀)	-	Hirn (Reg ₁₀₀)	2 p < 0,01

Tab. 25 c zu Abb. 14 : Prüfen der Regressionsgeraden auf Parallelität

	Akineton (mg/kg)			
	2,5	5	10	20
$\bar{x} \pm s$	97,0	122,1	142,0	163,4
(min)	$\pm 16,7$	$\pm 29,4$	$\pm 38,3$	$\pm 37,3$
n	9	10	8	9

Tab. 26 zu Abb. 15 : Dosis-Wirkungsbeziehung von Akineton und Evipannarkose (100 mg/kg)

min p. inj.	Gruppe	n	Hexobarbitalkonzentration in	
			Hirn (γ/g)	Blut (γ/ml)
30	Kontrolle	10	$31,8 \pm 5,0$	$36,2 \pm 4,5$
50		9	$28,1 \pm 3,7$	$28,6 \pm 3,6$
90		10	$16,9 \pm 5,0$	$21,0 \pm 4,2$
150		10	$9,3 \pm 4,1$	$9,6 \pm 2,0$
30	Biperiden	10	$31,9 \pm 3,4$	$38,7 \pm 5,1$
50		11	$31,1 \pm 4,4$	$30,6 \pm 3,6$
90		10	$26,7 \pm 3,3$	$33,7 \pm 4,4$
150		10	$19,8 \pm 3,5$	$23,2 \pm 1,2$

Tab. 27 a zu Abb. 16 : Hexobarbitalkonzentrationen in Blut und Hirn p. inj. bei Vorbehandlung mit 10 mg Akineton/kg

$y = f(x)$		r_x	$\tau(\text{min})$
<u>Hirn</u>			
Kontrollen	$y = 1,6384 - 0,0046 x$	- 0,8889	65,5
Akineton	$y = 1,5701 - 0,0019 x$	- 0,7970	158,6
<u>Blut</u>			
Kontrollen	$y = 1,7044 - 0,0047 x$	- 0,9465	64,1
Akineton	$y = 1,6082 - 0,0015 x$	- 0,7461	200,9

Tab. 27 b zu Abb. 16 : Gleichungen der Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten r_x und Halbwertszeiten τ des Evipanabbaus bei Akinetonvorbehandlung

Blut (Kontrollen)	-	Hirn (Kontrollen)	2 $p > 0,7$
Blut (Akineton)	-	Blut (Kontrollen)	2 $p < 0,001$
Blut (Akineton)	-	Hirn (Akineton)	2 $p > 0,2$
Hirn (Kontrollen)	-	Hirn (Akineton)	2 $p < 0,001$

Tab. 27 c zu Abb. 16 : Prüfen der Regressionsgeraden
des Evipanabbaus bei Vorbehandlung mit 10 mg Akineton/kg
auf Parallelität

G L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) Anden, N.-E., A. Carlsson, J. Häggendahl:
Adrenergic mechanisms.
Ann. Rev. Pharmacol. 9, 119 (1969)
- 2.) Angelakos, E.T., O.C. McKenna: Norepinephrine
and dopamine in the corpus striatum and
remainder of the brain following pheno-
thiazine treatment.
Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 157, 288
(1965)
- 3.) Anlezark, G.M., G.W. Arbuthnott, J.E. Christie,
T.J. Crow: Role of cerebral dopamin in
the action of psychotropic drugs.
Brit. J. Pharmac. 41, 406 (1971)
- 4.) Asmus, E.: Einführung in die höhere Mathematik.
3. Aufl., S. 128: "Die negative Exponen-
tialfunktion".
De Gruyter + Co., Berlin 1959
- 5.) Axelrod, J.: Zit. in: S. Udenfriend: "Physiological
regulation of noradrenaline biosynthesis",
pp 13, 2. Absatz
Zit. in: G.E.W. Wolstenholm and M. O'Connor
(Eds.): "Adrenergic Neurotransmission"
Ciba Found. Study Group No. 33, pp 3-15,
I. + A. Churchill, LTD., London 1968
- 6.) Axelrod, J., C.G. Withby, G. Hertting: Effect of
psychotropic drugs on the uptake of H^3 -nor-
epinephrine by tissue.
Science 133, 383 (1961)

- 7.) Bartholini, G., W.P. Burkhard, A. Pletscher:
Increase of cerebral catecholamines caused
by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition
of peripheral decarboxylase.
Nature 215, 852 (1967)
- 8.) Bernsohn, J., I. Namajuska, L.S.G. Cochrane:
The effect of chlorpromazine on respiration
and glycolysis in rat brain.
Arch. Biochem. Biophys. 62, 274 (1956)
- 9.) Bloom, F.E., N.J. Giarman: Physiologic and
pharmacologic consideration of biogenic
amines in the nervous system.
Ann. Rev. Pharmacol. 8, 229 (1968)
- 10.) Brodie, B.B., J.J. Burns, L.C. Mark, P.A. Lief,
E. Bernstein, E.M. Papper: Fate of
pentobarbital in man, dog, and a method
of its estimation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 109, 26 (1953)
- 11.) Brodie, B.B., P.A. Shore, S.L. Silver, R. Pulver:
Potentiating action of chlorpromazine and
reserpine.
Nature 175, 1133 (1955)
- 12.) Brown, D.A., J.P. Quilliam: Observation on the
mode of action of some central depressant
drugs on transmission through the cat
superior cervical ganglion.
Brit. J. Pharmacol. 13, 257 (1964)

- 13.) v. Brücke, F.Th., O. Hornykiewicz: Pharmakologie der Psychopharmaka.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg -
New York 1966, S. 136
- 14.) Butcher, L.L., J. Engel: Behavioral and biochemical effects of L-Dopa after peripheral decarboxylase inhibition.
Brain Res. 15, 233 (1969)
- 15.) Cahn, J., M. Dubrasquet, J. Bodion: Die neurovegetative Dämpfung im sogenannten "künstlichen Winterschlaf" mit hydrierten Mutterkornalkaloiden.
Anaesthesist 4, 82 (1955)
- 16.) Carlsson, A., M. Lindquist: In-vivo decarboxylation of α -methyl-Dopa and α -methyl-metatyrosine.
Acta physiol. scand. 54, 87 (1962)
- 17.) Chance, B., G. Hollunger: Inhibition of electron and energy transfer in mitochondria.
J. Biol. Chem. 238, 418 (1963)
- 18.) Coper, H., G. Deyhle, D. v. Herrath, J. Veit:
Zum Mechanismus der schlafverlängernden Wirkung verschiedener Pharmaka.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 240, 366 (1968)
- 19.) Coper, H., H. Hadass, H. Lison: Untersuchungen zum Mechanismus zentralnervöser Funktions-

störungen durch 6-Aminonicotinamid.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
exp. Path. 255, 97 (1966)

- 20.) Coper, H., H. Lison, H. Rommelspacher, G. Schulze, S. Strauß: The influence of adrenergic receptor-blocking agents, amphetamine, and 6-Amino-nicotinamide on the thermoregulation.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 270, 378 (1971)
- 21.) Corrodi, H., K. Fuxe, T. Hökfelt: The effects of barbiturates on the activity of the catecholamine neurons in the rat brain.
J. Pharm. Pharmacol. 18, 556 (1966)
- 22.) Corrodi, H., K. Fuxe, T. Hökfelt: The effect of neuroleptics on the activity of central catecholamine neurons.
Life Sci. 6, 767 (1967)
- 23.) Courvoisier, S., R. Ducrot, J. Fournel, L. Julon: Propriété pharmacodynamique générales de la prochlorpromazine (6.140 R.P.).
C.R. Soc. Biol. 151, 1144 (1957)
- 24.) Courvoisier, S., J. Fournel, R. Ducrot, M. Kolsky, P. Koetschet: Propriété pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diamino-3'-propyl)-10-Phenothiazine (4.560 R.P.).
Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 92, 305 (1953)

- 25.) Dairman, W., R. Gordon, S. Spector, A. Sjoerdsma, S. Udenfriend: Effect of α -blockers on catecholamine biosynthesis.
Fed. Proc. 27, 240 (1968)
- 26.) Delay, J., P. Deniker, J.M. Harl: Utilisation en therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action central elective (4560 R.P.).
Ann. méd.-psychol. 110, 112 (1952)
- 27.) Delbarre, B., H. Schmitt: Sedative effects of α -sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs.
Europ. J. Pharmacol. 13, 356 (1971)
- 28.) Desci, L.: Further studies on the metabolic background of tranquilising drug action.
Psychopharmacologia 2, 224 (1961)
- 29.) Dross, K., H. Kewitz: Konzentration von Acetylcholin, Cholin und Glycerylphosphorylcholin im Gehirn während der Narkose und bei DFP-Vergiftung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 260, 107 (1968)
- 30.) Eichholtz, F.: Toxizität der Antiparkinsonmittel.
in: H. Rothgang (Hrsgb.) "Spezialitätenpraktikum", 3. Aufl., S. 1048
Gebr. Parcus KG, München 1967/68

- 31.) v. Euler, U.S.: Synthesis, storage and release of the adrenergic neurotransmission.
Klin. Wschr. 49, 524 (1971)
- 32.) v. Euler, U.S., F. Lishajko: Inibitory action of adrenergic blocking agents on catecholamine release and uptake in isoltated nerve granules.
Acta physiol. scand. 68, 257 (1966)
- 33.) Fähndrich, E.: Pharmakologische Effekte unter chronischer Perazinapplikation bei Ratten verschiedenen Alters.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 205 (1969)
- 34.) Fähndrich, E., H. Hadass: Relationship between the perazin concentration in the liver, brain, and blood, an the pharmacologic effects under chronic perazine medication in rats of different age.
Pharmakopsychiat. 2, 109 (1969)
- 35.) Fingl, E., D.M. Woodbury: General principles.
in: L.S. Goodman and A. Gilman (Eds.) "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 3rd Ed. pp. 1-36, The Macmillan Comp., New York - London - Toronto 1966
- 36.) Frey, H.-H.: Drug induced changes of physiologically active agents in the central nervous system and their significance.
Pharmakopsychiat. 2, 176 (1969)

- 37.) I.R. GEIGY AG Pharma, Basel (Hrsgb.): Doku-
menta GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen,
7. Aufl., S. 32
K. Diem + C. Leutner, Basel, 1969
- 38.) George, R., W.L. Haslett, D.J. Jenden:
A cholinergic mechanism in the brain stem
reticular formation: induction of paradoxical
sleep.
Int. J. Neuropharmacol. 3, 541 (1964)
- 39.) Gey, K.F., A. Pletscher: Influence of chlor-
promazine and chlorprothixene on the
cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine,
norepinephrine, and dopamine.
J. Pharm. exp. Ther. 133, 18 (1961)
- 40.) Glowinski, J., R.J. Baldessarini: Metabolism of
norepinephrine in the central nervous
system.
Pharmacol. Rev. 18, 1201 (1966)
- 41.) Green, H., J.L. Sawyer: Biochemical-pharmacological
studies with 5-hydroxytryptophan, precursor
of serotonin.
in: H.E. Himwich, and W.A. Himwich (Eds.)
"Progress in Brain Research", Vol. 8: Bio-
genic Amines, pp 150-167
Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1964
- 42.) Grunden, L.R.: Action of intracerebroventricula
epinephrine on gross behavior, locomotor
activity and hexobarbital sleeping time in rats.
Int. J. Neuropharmac. 8, 573 (1969)

- 43.) Haas, H., G. Härtfelder: Die Wirkung von Promazin-Derivaten in Kombination mit Hypnotica.
Arzneim.-Forsch. 10, 149 (1960)
- 44.) Haas, H., W. Jantos: Die Beeinflussung zentraler Wirkungsmechanismen durch Anticholinergica.
Arzneim.-Forsch. 19, 54 (1969)
- 45.) Haley, T.J., A.M. Flesher, K. Raymond:
Pharmacological comparison of chlorpromazine and Melleril, 3-methylmercapto-10- 2-(N-Methyl-2-piperidyl)-ethyl -phenothiazine hydrochloride.
Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 124, 455 (1960)
- 46.) Hammer, W., F. Sjöquist: Inhibition of the metabolism of tremorine and oxotremorine in rats by antidepressants of the imipramine type.
in: S. Garattini, and M.N.G. Dukes (Eds.) "Antidepressant Drugs".
Proc. First Internat. Symp. Milan, April 25-27, 1966
Excerpta Med. Found. Internat. Congr. Ser. No. 122, pp. 279-289, Amsterdam 1967
- 47.) Hanson, L.C.F.: Evidence that the central action of amphetamine is mediated via catecholamines.
Psychopharmacologia 9, 78 (1966)

- 48.) Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, 3. Aufl., S. 1162
VEB G. Thieme, Leipzig 1961
- 49.) Herken, H., D. Neubert: Der Acetylcholingehalt des Gehirns bei verschiedenen Funktionszuständen.
Arch. Pharmac. exp. Path. 219, 223
(1953)
- 50.) Hermansen, K.: Effect of different β -adrenergic receptor blocking agents on hexobarbital induced narcosis in mice.
Acta pharmac. tox. 27, 453 (1969)
- 50a) Hernandez-Péon, R.: Die neuralen Grundlagen des Schlafes.
Arzneim.-Forsch. 15, 1099 (1965)
- 50b) Herz, A.: Synaptische Überträgersubstanzen und Krampf.
Pharmakopsychiat. 3, 133 (1970)
- 51.) Holmstedt, B., G. Lundgren, A. Sundwall:
Tremorine and atropine effects on brain acetylcholine.
Life Sci 10, 731 (1963)
- 52.) Holtz, P., H. Balzer, E. Westermann, Ev. Wezler: Beeinflussung der Evipannarkose durch Reserpin, Iproniazid und biogene Amine.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 231, 333
(1957)

- 53.) Hornykiewicz, O.: Gegenwärtiger Stand der bio-
chemisch-pharmakologischen Erforschung
des extrapyramidal-motorischen Systems.
Pharmakopsychiat. 1, 6 (1968)
- 54.) Ingenito, A.J., D.D. Bonnycastle: The effect of
exposure to heat and cold upon rat brain
catecholamine and 5-hydroxytryptamine
levels.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 45, 732
(1967)
- 55.) Innes, I.R.: Action of dl-amphetamine on 5-hydroxy-
tryptamine receptors.
Brit. J. Pharmac. Chemother. 21, 427
(1963)
- 56.) Iversen, L.L.: Role of noradrenaline uptake in
adrenergic neurotransmission,
in: G.E.W. Wolstenholme and M. O'Connor
(Eds.) "Adrenergic Neurotransmission".
Ciba Found. Study Group, No. 33, pp. 44
C. + A. Churchill, Ltd., London 1968
- 57.) Jarvik, M.E.: Drugs used in the treatment of
psychiatric disorders.
in: L.S. Goodman and A. Gilman (Eds.)
"The Pharmacological Basis of Therapeutics",
3rd Ed., pp. 159-214
The MacMillan, Ltd., New York-London-To-
ronto 1966

- 58.) Jéquier, E., W. Lovenberg, A. Sjoerdsma:
Tryptophan hydroxylase inhibition: the
mechanism by which p-chlorophenyl-
alanin depletes rat brain serotonin.
Mol. Pharmacol. 3, 274 (1967)
- 59.) Johnson, E.S., M.H.T. Roberts, A. Sobiezek,
D.W. Straughan: Noradrenaline sensitive
cells in cat cerebral cortex.
Int. J. Neuropharmac. 8, 549 (1969)
- 60.) Jouvét, M.: Mechanisms of the state of sleep:
a neuropharmacological approach.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 45,
86 (1967)
- 61.) Kärber, G.: Beitrag zur kollektiven Behandlung
pharmakologischer Reihenversuche.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.
exp. Path. 162, 480 (1931)
- 62.) Kato, R., E. Chiesara, P. Vassanelli: Further
studies on the inhibition and stimulation
of microsomal drug-metabolizing enzymes
of rat liver by various compounds.
Biochem. Pharmac. 13, 69 (1964)
- 63.) Koe, B.K., A. Weissman: p-Chlorophenylalanin:
a specific depletor of brain serotonin.
J. Pharmacol. exp. Ther. 154, 499 (1966)
- 64.) Kopera, J., A.K. Armitage: Comparison of some
pharmacologic properties of chlorpromazine,

promethazine and pethidine.

Brit. J. Pharmacol. 9, 392 (1954)

- 65.) Kreiskott, H.: Untersuchungen über Auslösung und Beeinflussung von Verhaltensstereotypien der Ratte durch Adrenolytica (β -Rezeptorenblocker).
Pharmakopsychiat. 1, 202 (1968)
- 66.) Kuhlmann, K., M. Oduah, H. Coper: Über die Wirkung von Barbituraten an Ratten verschiedenen Alters.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 265, 310 (1970)
- 67.) Laborit, H., P. Huguenard, R. Alluaume: Un nouveau stabilisateur végétatif, le 4560 R.P. Presse méd. 60, 206 (1952)
- 68.) Lessin, A.W., M.W. Parkes: The relation between sedation and body temperature in the mouse. Brit. J. Pharmacol. 12, 245 (1957)
- 69.) Leszkovszky, G., L. Tardos: Some effects of propranolol on the central nervous system. J. Pharm. Pharmacol. 17, 518 (1965)
- 70.) Lewander, T.: Urinary excretion and tissue levels of catecholamines during chronic amphetamine intoxication.
Psychopharmacologia 13, 398 (1968)
- 71.) Lison, H.: Untersuchungen zur Differenzierung zentralnervöser Funktionsstörungen durch

einen Antimetaboliten des Nicotinamids.
Inaug.-Diss., Med. Fakultät der Freien
Universität Berlin, 1969

- 72.) Lison, H., H. Römmelspacher, G.W. Schulze,
S.M. Strauss: On the relationship of
monoamine concentrations in the brain
and the body temperature of the rat.
In Preparation (1971)
- 73.) Mc Ilwain, H., O. Greengard: Excitants and
depressants of the central nervous system,
on isolated electrically stimulated cerebral
tissues.
J. Neurochem. 1, 348 (1957)
- 74.) Malmfors, T.: Histochemical studies of adrenergic
neurotransmission.
in: G.E.W. Wolstenholme and M. O'Connor
(Eds.) "Adrenergic Neurotransmission",
p. 32
Ciba Found. Study Group No. 33,
C. + A. Churchill, Ltd., London, 1968
- 75.) Marquard, P., H. Schuhmacher: Arzneimittel
der Phenothiazinreihe. Ein Beitrag zur
potenzierten Narkose und zum künstlichen
Winterschlaf.
Arzneim.-Forsch. 4, 223 (1954)
- 76.) Martin, W.R., J.L. Riehl, K.R. Unna: The effects
of chlorpromazine and chlorpromazine
sulfoxide on vascular response to

L-epinephrine and levarterenol.

J. Pharmakol. exp. Ther. 130, 37 (1960)

- 77.) Matussek, N.: Beitrag zur Funktion und zum Stoffwechsel des Serotonins und Noradrenalins im ZNS.
Fortschr. Med. 85, 515 (1967)
- 78.) Meerloh, A.M.: Die paradoxe und wechselnde Wirkung der Barbitursäurederivate.
(Ihr Verhalten bei Enzephalopathien).
Z. ges. Neurol. Psychiatrie 143, 722 (1933)
- 79.) Ng, K.Y., R.W. Colburn, T.J. Kopin: Effect of L-Dopa on efflux of cerebral monoamines from synaptosomes.
Nature 230, 331 (1971)
- 80.) Nickerson, M., N.K. Hollenberg: The Nervous System. Part D: Autonomic Nervous System. Drugs. Blockade of α -adrenergic receptors.
in: W.S. Root and F.G. Hofmann (Eds.): "Physiological Pharmacology, Vol. 4,
pp 243-305
Academic Press Inc., New York 1967
- 81.) Nieschulz, O., K. Pependieker, I. Hoffmann:
Pharmakologische Untersuchungen über N-Methyl-piperazynyl-N'-aethyl-phenothiazin.
Arzneim.-Forsch. 7, 106 (1957)
- 82.) Pacha, W., R. Salzmann: Inhibition of the re-uptake of neuronally liberated noradren-

aline and α -receptor-blocking action of some ergot alkaloids.

Brit. J. Pharmacol. 38, 287 (1970)

- 83.) Phansalkar, A.G., J.H. Balwani: Effect of some antibiotics on hexobarbitone sleeping time in rats.
Hindustan Antibiot. Bull. 12, 179 (1970)
- 84.) Pieri, L., A. Hürlimann: Zur Pharmakologie des Schlafes.
Arzneim.-Forsch. 15, 1126 (1965)
- 85.) Pletscher, A., K.F. Gey: Wirkung von Chlorpromazin auf pharmakologische Veränderungen des 5-Hydroxytryptamin- und Noradrenalin-Gehaltes im Gehirn.
Med. exp. 2, 259 (1960)
- 86.) Quadbeck, G., W. Schmitt: Zum Wirkungsmechanismus neuroplegischer Substanzen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 297, 94 (1959)
- 87.) Randrup, A., I. Munkvad: Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response.
Nature 211, 540 (1966)
- 88.) Rating, D.: Tetrahydrocannabinol-Toleranzentwicklung gemessen an der Temperatur, der Nahrungsaufnahme sowie der Hexobarbital-Schlafzeit und der Amphetaminmotilität.
Inaug.-Diss., Med. Fachbereiche, Freie Universität Berlin, 1971

- 89.) Remmer, H.: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entgiftung von Evipan und Thiopental bei Ratten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 173 (1958)
- 90.) Remmer, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Luminal.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 235, 279 (1959)
- 91.) Remmer, H.: Die Induktion arzneimittelabbauender Enzyme im endoplasmatischen Reticulum der Leberzelle durch Pharmaka.
Dtsch. med. Wschr. 92, 2001 (1967)
- 92.) Richter, D.: Biochemical mechanisms related to the site of action of psychotropic drugs.
in: E. Rothlin (Ed.): "Neuro-Psychopharmacology", Vol. 2, pp 422-434
Elsevier Publ. Comp. Amsterdam - London - New York - Princeton, 1961
- 93.) Richter, D., J. Crossland: Variation in acetylcholine content of the brain with physiological state.
Amer. J. Physiol. 159, 247 (1949)
- 94.) Riley, H., A. Spinks: Biological assessment of tranquilizers.
J. Pharm. Pharmacol. 10, 657 u. 721 (1958)

- 95.) Rizzoli, A.A., L. Galzigna: Effects of L-Dopa suspension and solution on spontaneous activity in mice.
Farm. Ed. Sci. 26, 37 (1971)
- 96.) Rommelspacher, H.: Spezifische Indifferenztemperatur und Grundumsatz.
persönliche Mitteilung.
- 97.) Rothlin, E.: Structure fonctionnelle du système neurovegetatif et points d'attaque des alcaloides de l'ergot de seigle.
Actualités Pharmacologiques, 7ème Sér., pp. 197-223, Masson et Cie, Paris, 1953
- 98.) Rümke, Chr.L., J. Bout: Die Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose durch vorher verabfolgte Psychopharmaka.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 240, 218 (1960)
- 99.) Rummel, W.: Vergleichende Untersuchung serotonin-, adrenalin- und histaminantagonistischer Eigenschaften von Phenothiazinderivaten am terminalen Ileum des Meerschweinchens.
Med. exp. 4, 126 (1961)
- 100.) Rutcher, L.L., I. Engel: Behavioral and biochemical effects of L-Dopa after peripheral decarboxylase inhibition.
Brain Res. 15, 233 (1969)

- 101.) Scheel-Krüger, J.: Comparative studies of various amphetamine analogues demonstrating different interactions with the metabolism of the catecholamines in the brain.
Europ. J. Pharmac. 14, 47 (1971)
- 102.) Schmidt, K.F.: Interaction of psychotropic drugs with agents employed in clinical anesthesia.
Clin. Anesthesia 3, 59 (1967)
- 103.) Sharpless, S.K.: Hypnotics and sedatives.
I. The Barbiturates.
in: L.S. Goodman and A. Gilman (Eds.): "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 4th Ed., pp. 98-120
The MacMillan Comp., New York - London - Toronto, 1970
- 104.) Shore, P.A., D. Busfield, H.S. Alpers: Binding and release of metaraminol: mechanism of norepinephrine depletion by α -Methyl-m-tyrosine and related agents.
J. Pharmacol. exp. Ther. 146, 194 (1964)
- 105.) Smith, A.: Inhibition by propranolol of ethanol-induced narcosis.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 627 (1970)
- 106.) Spector, S., A. Sjoerdsma, S. Udenfriend: Blockade of endogenous norepinephrine

synthesis by α -methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.

J. Pharmacol. exp. Ther. 147, 86 (1965)

- 107.) Spirtes, M.A., P.S. Guth: An effect of chlorpromazine on rat mitochondrial membranes.
Nature 190, 274 (1961)
- 108.) Starbuck, W.C., H.C. Heim: Some in vitro effects of chlorpromazine, lysergic acid, diethylamide, and 5-hydroxytryptamine on the respiration of rat brain.
J. Amer. pharm. Ass. 48, 251 (1959)
- 109.) Stjärne, L., F. Lishajko, R.H. Roth: zit. in: S. Udenfriend: Physiological regulation of noradrenaline biosynthesis, p. 14 in: G.E.W. Wolstenholme, M. O'Connor (Eds.): "Adrenergic Neurotransmission". Ciba Found. Study Group No. 33, pp. 3-17 C. + A. Churchill, Ltd., London, 1968
- 110.) Sulser, F., M.L. Owen, M.R. Norwich, J.V. Dingell: The relative role of storage and synthesis of brain norepinephrine in the psychomotor stimulation evoked by amphetamine and tetrabenazine.
Psychopharmacologia 12, 322 (1968)
- 111.) Tripod, J.: Beeinflussung der zentral-erregenden Wirkung von Weckaminen durch Pharmaka

mit spezifischer Wirkung auf das autonome Nervensystem.

Helv. Physiol. Pharmac. Acta 10, 403 (1952)

- 112.) Udenfriend, S., H. Weissbach, D.G. Boydanski:
Increase in tissue serotonin following
administration of its precursor, 5-HTP.
J. Biol. chem. 224, 803 (1957)
- 113.) Vane, I.R.: The actions of sympathomimetic
amines on tryptamine receptors.
in: I.R. Vane, G.E.W. Wolstenholme,
and M. O'Connor (Eds.): "Committee
for Symposia on Drug Action and Adren-
ergic Mechanisms."
Ciba Found. Symp., pp. 356-372
C. + A. Churchill, Ltd., London, 1960
- 114.) Wagner, J., E. Kierfeld: Zur Frage der Ver-
längerung der Hexobarbitalnarkose durch
 β -Adrenolytica.
Arzneim.-Forsch. 21, 414 (1971)
- 115.) Weissmann, A., B.K. Koe, St.S. Tennen:
Amphetamine effects following inhibition
of tyrosine hydroxylase.
J. Pharmacol. exp. Ther., 151, 339 (1966)
- 116.) Winne, D.: Experimentelle und biometrische Un-
tersuchungen über den Zusammenhang
von Gehirnkonzentration, Eliminations-
geschwindigkeit, Schlafzeit und Körper-

temperatur bei der Hexobarbitalnarkose der Maus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 247, 278 (1964)

- 117.) Wirth, W., V. Gösswald, V. Hörlein, Kl.-H. Risse, H. Kreiskott: Zur Pharmakologie azetylierter Phenothiazinderivate. Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 115, 1 (1958)
- 118.) Wirth, W., V. Gösswald, W. Vater: Zur Pharmakologie azetylierter Phenothiazinderivate. Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 123, 78 (1959)
- 119.) Ziem, M.: Beziehungen zwischen zentralnervösen Wirkungen und dem Gehalt von Amphetamin in Leber und Gehirn bei jungen und alten Ratten. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 266, 480 (1970)
- 120.) Zipf, H.F., R. Alstaedter: Die hypnotische Wirkung von Luminal und Evipan in Kombination mit Megaphen und anderen Phenothiazinderivaten. Arzneim.-Forsch. 4, 14 (1954)

H

Lebenslauf

Am 29. April 1943 wurde ich als Sohn des Ernst Jendrzeczyk und seiner Ehefrau Liselotte geb. Hohlstein in Stettin geboren.

Die Schulausbildung erfolgte in Berlin, Hamburg und Marburg/L.. 1965 legte ich die Reifeprüfung an der Freien Waldorfschule in Marburg/L. ab. Vom Sommersemester des gleichen Jahres an studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin bis zum Abschluß des Staatsexamens im Februar 1971.

Die vorliegende Arbeit wurde während meiner Medizinalassistentenzeit im Institut für Neuropsychopharmakologie, Berlin, angefertigt.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Klinik des Klinikum Westend in Berlin tätig.

Herrn Professor Dr. med. Helmut COPER danke ich herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Seine stete Bereitschaft, anstehende Probleme zu diskutieren, war eine große Hilfe bei der Überwindung methodischer und theoretischer Probleme.

Desgleichen gilt mein Dank Fräulein Ina-Maria BROERMANN für technische Assistenz und den übrigen Mitarbeitern des Institutes für ihre praktische Hilfe und Anteilnahme.

